Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-W. Schlipköter)

BEDEUTUNG VON ERHÖHTEN WERTEN DES CARCINOEMBRYONALEN ANTIGENS FÜR MORTALITÄT UND MORBIDITÄT

ERGEBNISSE EINER 5-JAHRE FOLLOW-UP-STUDIE AN 50-JÄHRIGEN, MÄNNLICHEN EINWOHNERN KÖLNS

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Gudrun Burg und Angela Goedicke

1983

Aus dem Medizinischen Institut für Umwelthygiene
an der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-W. Schlipköter)

BEDEUTUNG VON ERHÖHTEN WERTEN DES CARCINOEMBRYONALEN ANTIGENS FÜR MORTALITÄT UND MORBIDITÄT

ERGEBNISSE EINER 5-JAHRE FOLLOW-UP-STUDIE AN 50-JÄHRIGEN, MÄNNLICHEN EINWOHNERN KÖLNS

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Gudrun Burg und Angela Goedicke

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof.Dr.Schlipköter

Korreferent
gez.: Priv.-Doz. Dr. Kuntz

Unseren Eltern

INHALTSVERZEICHNIS SEITE

1.	EINLEITUNG.....	1
1.1.	Entdeckung und Eigenschaften des Carcinoembryonalen Antigens.....	1
1.2.	Vorkommen bei verschiedenen Erkrankungen und Umweltbedingungen.....	2
1.3.	Klinische Bedeutung des CEA für Malignomerkennung und -therapie.....	4
1.3.1.	Bedeutung des präoperativen CEA-Wertes als diagnostisches Mittel.....	5
1.3.2.	Prognostische Bedeutung des präoperativen CEA-Wertes.....	5
1.3.3.	Bedeutung des CEA für Staging und Grading.....	6
1.3.4.	Bedeutung des CEA für die postoperative Therapieüberwachung.....	7
1.4.	Motivation und Fragestellung.....	9
2.	MATERIAL UND METHODE.....	12
2.1.	Ausgangspunkt und Organisation der Untersuchung 1976.....	12
2.2.	Organisation der Nachuntersuchung 1981..	14
2.2.1.	Vorbereitung und Planung der Nachuntersuchung 1981.....	14
2.2.2.	Durchführung der Patientenbesuche und -befragung.....	14
2.2.3.	Durchführung der Hausarztbefragung.....	17
2.2.4.	Analyse der CEA-Werte 1981.....	18
3.	ERGEBNISSE.....	21
3.1.	Vorgehen und Begründung der Paarung als Basis der Auswertung.....	21

SEITE

3.1.1.	Stichprobenauswahl.....	21
3.1.2.	Begründung für die Paarung.....	22
3.2.	Zur 1. Frage und damit zusammenhängende Ergebnisse.....	25
3.2.1.	Follow up 1976-1981: Carcinomentstehung und Arten vorkommender Carcinome.....	25
3.2.2.	Analyse der Todesursachen.....	26
3.2.3.	Veränderungen der CEA-Werte zwischen 1976 und 1981.....	27
3.3.	Zur Frage 2.a : Veränderungen im Rauchverhalten und im Vorliegen einer chronischen Bronchitis in Bezug auf Veränderungen des CEA-Wertes.....	28
3.3.1.	Rauchverhalten.....	29
3.3.2.	Chronische Bronchitis.....	30
3.4.	Zur 3. Frage : Beziehungen zwischen dem CEA-Wert und vom Hausarzt diagnostizierten Erkrankungen.....	34
3.4.1.	Analyse der vorkommenden Krankheiten....	34
3.4.2.	Vergleich der CEA-Werte 1976 bzw. 1981 mit den CEA-assoziierten Krankheitsgruppen.....	36
3.5.	Zur 4. Frage : weitere CEA-erhöhende Faktoren.....	38
3.5.1.	Alkoholkonsum.....	
3.5.2.	Weitere Faktoren.....	41
3.6.	Zur 5. Frage: Validität der Fragen nach chronischer Bronchitis.....	41
4.	DISKUSSION.....	45
5.	ZUSAMMENFASSUNG.....	57
6.	ANHANG.....	60
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	89

1. EINLEITUNG

1.1 Entdeckung und Eigenschaften des Carcinoembryonalen Antigens (CEA)

Als 1965 das Carcinoembryonale Antigen (CEA) von Gold und Freedman beschrieben wurde (17), knüpfte man daran die Hoffnung, ein tumorspezifisches Antigen entdeckt zu haben. Gold und Freedman isolierten es aus Coloncarcinomen und dem Verdauungstrakt 2 bis 6 Monate alter Embryons bzw. Feten und wählten den Namen entsprechend, weil Antiseren gegen diesen Eiweisskörper nach Absättigung mit normalem Colonextrakt und embryonalem bzw. fetalem Gewebe reagierten.

Seine chemische Struktur wurde grösstenteils aufgeklärt (24, 25, 26) und als Glykoprotein mit einem Proteinanteil von ungefähr 45%, mit der elektrophoretischen Beweglichkeit der Betaglobuline, einem Molekulargewicht von 200 000 und Löslichkeit in Perchlorsäure beschrieben.

Lo Gerfo et al. (29) stellten Ähnlichkeiten im Molekül mit der determinanten Gruppe der Blutgruppensubstanz A fest. Die antigene Determinante wurde von Banjo (3, 4) im Polysaccharidanteil lokalisiert.

1968 gelang es Golds Gruppe (18) durch immunfluoreszenzserologische Untersuchungen, das CEA, das von der Tumorzelle sezerniert wird, auf der Tumorzelloberfläche zu lokalisieren. Es wurde aber auch im Zytoplasma nachgewiesen. (13, 18, 23, 37)

1969 gelang es Thomson et al. einen Radioimmunoassay zu entwickeln, durch das erstmals zirkulierendes CEA im Plasma im Nanogrammbereich nachgewiesen werden konnte (44).

1.2. Vorkommen bei verschiedenen Erkrankungen und Umweltbedingungen

Die Vorstellung der Spezifität des CEA für colorectale Tumoren musste schnell aufgegeben werden, da mehrere Autoren (8, 22, 28, 32) CEA auch in normalem Magen-, Darm-, Lungen- und Lebergewebe in geringen Mengen nachwiesen.
Mit Hilfe des Radioimmunoassays fand man zirkulierendes CEA bei allen Malignomen entodermaler Herkunft, wie des Gastrointestinaltraktes, der Lunge, Brust, Prostata und des Ovarialbereiches (29).
Dies wurde von mehreren Autoren bestätigt:
So ermittelten Pauwels und Straeten (35) bei 80% der Patienten mit Bronchialcarcinom aber auch bei 68% der Patienten mit chronischer Bronchitis erhöhte CEA-Werte.
Waalkes et al. (46) fanden erhöhte CEA-Werte bei 74% der Patienten mit kleinzelligem Lungencarcinom.
Neufeld et al. (34) beschrieben erhöhte CEA-Werte bei fortgeschrittenem Prostatacarcinom und Nagell (33) bei 81% der Fälle mit invasiv wachsenden gynäkologischen Malignomen.
Spielmann et al. (41) fanden bei 53% der Mammacarcinom-

patienten mit axillären Lymphknotenmetastasen erhöhte CEA-Werte, wobei Patienten ohne axilläre Lymphknotenmetastasen nur in 31% der Fälle erhöhte Werte aufwiesen.
Aber auch bei gutartigen Krankheiten, besonders chronischen Entzündungen und gutartigen Tumoren, wurden CEA-Erhöhungen beobachtet. Diese betreffen vor allen Dingen den Gastrointestinaltrakt und Lunge/ Bronchien z.B Colitis, Pancreatitis, Emphysem und Bronchitis (27, 29).
Besonders Leberkrankheiten scheinen bei CEA-Erhöhungen eine Rolle zu spielen (12, 32, 36), wobei alkoholisch bedingte Leberkrankheiten eher mit einer CEA-Erhöhung einhergehen als entzündliche.
Von mehreren Autoren wurde ein Zusammenhang zwischen dem CEA-Spiegel und Rauchverhalten wie auch dem Alter gefunden (1, 11, 19, 27, 38, 39), wobei der CEA-Wert positiv mit dem täglichen Zigarettenkonsum und auch ansteigendem Alter korreliert.
Interessant erscheint, dass nach Alexander et al. (1) der CEA-Wert innerhalb von 3 Monaten nach dem Aufgeben der Rauchgewohnheit zu Normalwerten sank.
Auch der Wohnort, Grosstadt oder ländlicher Bezirk, wurde als Faktor für eine CEA-Erhöhung herausgestellt (39):
So lagen die CEA-Werte in nicht industrialisierten Stadtbezirken niedriger als in industriereichen Vororten.

1.3. Klinische Bedeutung des CEA für Malignomerkennung und -therapie

Die klinische Bedeutung wird in der Literatur widersprüchlich bewertet, was teilweise in der unterschiedlichen Auswahl des Patientengutes und dem untersuchten Krankheitsstadium (48) als auch in der Wahl des Normalwertes begründet zu sein scheint, der in der Literatur zwischen 2,5 ng/ml (44) und 12,5 ng/ml Serum (7) schwankt und der Tatsache, dass nicht alle Tumoren mit erhöhten CEA-Werten einhergehen.
Die Problematik der Grenzwertfindung wird auch in einer Arbeit von Blake et al. (6) deutlich:
So erhält man bei einem niedrigen Normalwert eine hohe Rate von falsch positiven Werten aber auch die grösste Empfindlichkeit, hingegen bei Normalwerten verbessert sich zwar die Spezifität aber die Empfindlichkeit sinkt.

Somit ist die Beurteilung der Nützlichkeit und klinischen Verwendbarkeit des CEA-Assays nicht zuletzt auch von der Wahl des Normalwertes abhängig und es wird verständlich, dass einige Autoren die CEA-Bestimmung für die Carcinomerkennung und -therapie begrüssen, andere wiederum seinen Wert für gering einschätzen.

1.3.1. Bedeutung des präoperativen CEA-Wertes als diagnostisches Mittel

Der präoperative CEA-Wert als alleiniges diagnostisches Mittel wird in der Literatur immer wieder als unbrauchbar beschrieben.
So stellten Zamcheck (47), Dhar (14) und Concannon (9) fest, dass bei malignen Erkrankungen der CEA-Wert im Frühstadium nur in 20-45% der Fälle erhöht war.
Auch Kåresen (21) betonte den geringen diagnostischen Wert der CEA-Bestimmung aufgrund des hohen Prozentsatzes falsch negativer Resultate besonders bei frühen Krankheitsstadien.
In fortgeschrittenen Stadien war der Prozentsatz der Fälle mit erhöhtem CEA-Wert zwar deutlich höher (bis 90%), aber dann fallen auch andere klinische Untersuchungsmethoden positiv aus, die eine sichere Aussagekraft für die Diagnose besitzen.

1.3.2. Prognostische Bedeutung des präoperativen CEA-Wertes

Nach Dhar et al. (14) sprechen niedrige präoperative Werte für einen lokalisierten Tumor und eine gute Prognose, hohe präoperative Werte für einen ausgedehnten Tumor mit einer schlechten Prognose.
Dies bestätigen mehrere Autoren:
So stellten Blake et al. (6) eine signifikante Be-

ziehung zwischen der Höhe des CEA-Wertes und den Überlebensdaten fest.
Auch Staab et al. (43) betonte die Bedeutung des CEA-Spiegels als prognostischer Parameter, indem er hoch signifikante Unterschiede im Überleben der Probanden abhängig vom präoperativen CEA-Spiegel entdeckte.

1.3.3. Bedeutung des CEA für Staging und Grading

Eng verknüpft mit Diagnose und Prognose und wichtig für Ausmass und Ausbruch eines Carcinoms sind die klinische Stadieneinteilung und der histologische Differenzierungsgrad eines Carcinoms. Deshalb wurde die Aussagekraft des CEA-Wertes für diese Parameter, wie die Dukes Stadieneinteilung, das TNM-System und der Differenzierungsgrad untersucht:
So fanden Bivins et al. (5) bei Coloncarcinompatienten eine Korrelation zur Dukes Stadieneinteilung, keine Korrelation aber zum TNM-System und Differenzierungsgrad.
Auch Herera et al. (20) stellten eine Korrelation mit der Dukes Stadieneinteilung, aber auch mit dem TNM-System fest.
Nach Blake et al. (6) ist der Wert des CEA-Assays für das präoperative Staging aber begrenzt: Blake fand ebenfalls eine vom Stadium abhängige Korrelation in grossen Patientengruppen, stellte aber heraus, dass dies für das präoperative Staging des einzelnen

wenig aussagekräftig und somit in der Klinik nicht verwendbar sei.

1.3.4. Bedeutung des CEA für die postoperative Therapieüberwachung

Die postoperative Therapieüberwachung zur Früherkennung von Rezidiven und Metastasen bei den CEA-assoziierten Malignomen wurde von den meisten Autoren als Hauptanwendungsbereich des CEA-Assays angesehen.
So sinkt der CEA-Wert nach erfolgreicher Operation auf Normalwerte und steigt bei Rezidiven und Metastasen meist vor dem Auftreten klinischer Symptome wieder an. Dies bestätigten Thomson et al. (44), Dhar et al. (14), Mach et al. (30), Sorokin et al. (40), Arnaud et al. (2), Herera et al. (20) und Staab et al. (42). Kåresen et al. (21) sahen in einem postoperativ ansteigenden CEA-Wert die Hauptindikation für eine second-look Operation.
Tomoda und Furusawa (45) kamen zu dem Schluss, dass der fehlende Abfall des CEA-Spiegels zu Normalwerten nach der Operation eine unvollständige Tumorresektion anzeige, obwohl andererseits ein normaler CEA-Wert einen restlichen Tumor nicht ausschliessen könne.
Bezweifelt wird der Wert des CEA-Assays für die postoperative Therapieüberwachung von Meeker et al. (31), die Widersprüche zwischen klinischem Status und dem CEA-Spiegel bei ihrem untersuchten Patientengut

feststellten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der CEA-Wert als bedeutsam für die Prognose und post-operative Therapieüberwachung von Malignomen anerkannt ist, sofern präoperativ erhöhte CEA-Werte nachgewiesen werden konnten, sein Wert für die Diagnose allerdings umstritten ist.

1.4. Motivation und Fragestellung

In der Literatur wurde mehrfach festgestellt, dass die CEA-Bestimmung sich als Sreening-Methode einer asymptomatischen Bevölkerung nicht eignet (29), da der CEA-Assay nicht empfindlich und spezifisch genug ist, um zwischen gutartig und bösartig zu unterscheiden.
Trotzdem ergibt sich die Frage, ob es mittels der CEA-Bestimmung möglich ist, aus einer bestimmten Bevölkerungsgruppe eine Gruppe mit erhöhtem Krebsrisiko zu isolieren, die dann einer häufigeren Untersuchung zugänglich gemacht werden kann.
Ausgangspunkt für diese Fragestellung war eine Studie von Cullen et al. (11) in Australien, die bei der Untersuchung von 2372 Personen bei der Gruppe, die primär erhöhte CEA-Werte (> 5 ng/ml Serum; n= 73) aufwies, innerhalb von 5 Jahren bei 13% Malignomentwicklung finden konnten, während bei der Gruppe mit normalen CEA-Werten (≤ 5 ng/ml Serum; n= 2299) nur 1% der Probanden in 5 Jahren ein Malignom entwickelte.

Da im Rahmen des Luftreinhalteplans Rheinschiene Süd 1976 bei 1768 männlichen Einwohnern Kölns des Jahrgangs 1925 unter anderem das Carcinoembryonale Antigen im Serum bestimmt wurde, schien es sinnvoll zu sein, die Ergebnisse der Arbeit von Cullen anhand dieses Datenmaterials zu überprüfen.

Um dabei die verzerrenden Effekte des Rauchens, einer chronischen Bronchitis und des Berufes auszuschalten, wurde ein "matched-pair"design gewählt, d.h. es wurde zu jedem Probanden aus der Gruppe derjenigen mit einem CEA-Wert grösser als 8 ng/ml Serum ein Paarling aus der Gruppe derjenigen mit einem CEA-Wert kleiner als 1 ng/ml Serum ausgewählt, der hinsichtlich der drei möglicherweise verzerrenden Faktoren identisch war.

Folgende Fragestellungen sollten durch die Studie behandelt werden:

1. Sterben oder erkranken in der Gruppe derjenigen, die 1976 einen CEA-Wert $>$ 8 ng/ml Serum hatten, signifikant mehr an Krebs als in einer nach Rauchen, Bronchitis und Beruf gepaarten Gruppe mit einem CEA-Wert $\leq$ 1 ng/ml Serum ?

2.a. Sind Veränderungen im Rauchverhalten und im Vorliegen einer chronischen Bronchitis mit Veränderungen im CEA-Wert assoziiert?

b. Sind Veränderungen im CEA-Wert mit dem Neuauftreten von Erkrankungen assoziiert ?
Die Frage 2.b. konnte nicht beantwortet werden, da die Angaben über den Zeitpunkt des Auftretens von Erkrankungen zu ungenau wären. Frage 2.b. wurde daher abgewandelt zu Frage 3.

3. Lassen sich bekannte Beziehungen zwischen dem CEA-Wert und vom Hausarzt diagnostizierten Erkrankungen bestätigen ?

4. Gibt es Faktoren, die über 1976 erfragte Faktoren hinaus den CEA-Spiegel beeinflussen ?

5. Im nachhinein ergab sich noch zusätzlich die Frage nach der Validität der nach WHO-Standard erfragten Bronchitis, da Antworten auf unterschiedliche Fragestellungen nach chronischer Bronchitis vorlagen.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Ausgangspunkt und Organisation der Untersuchung 1976

Nach dem Bundes-Immissionsschutzgesetz wurde im Jahre 1976 für das Belastungsgebiet Rheinschiene Süd (Köln) ein Luftreinhalteplan erstellt. Im Rahmen der Vorarbeiten zur Erstellung dieses Luftreinhalteplanes wurde das Medizinische Institut für Umwelthygiene der Universität Düsseldorf mit der Untersuchung von Schulkindern und Erwachsenen in Köln beauftragt.
Während dieser Untersuchungen wurde bei männlichen Einwohnern Kölns unter anderem auch das Carcinoembryonale Antigen bestimmt.
Die Grundgesamtheit bildeten alle in Köln wohnenden Männer des Jahrgangs 1925. Sie wurden vom Gesundheitsamt Köln angeschrieben mit der Bitte, an bestimmten Tagen zur Blutentnahme zu kommen. Dem Schreiben lag ein Fragebogen bei, der zum Termin ausgefüllt mitgebracht werden sollte. Er enthielt Fragen zur Wohndauer des Probanden in Köln und nach seinen Rauchgewohnheiten nach Symptomen von Atemwegs- und anderen Erkrankungen, sowie Fragen über den Arbeitsplatz.

Die spätere Unterteilung in Raucher und Nichtraucher wurde allein nach diesen subjektiven Angaben vorgenommen.

Die Entnahme von Venenblut erfolgte zwischen dem 8. und 25.3.1976.
Von den angeschriebenen 4930 Personen folgten 1768 der Aufforderung. Während der Blutentnahme wurden die Fragebögen komplettiert.

Die Blutproben wurden zentrifugiert, die Seren bei -70°C eingefroren und bis zur Bestimmung des CEA-Wertes so aufbewahrt.
Die Bestimmung des CEA-Wertes erfolgte mit Hilfe des Radioimmunoassays, modifiziert nach der Methode von Egan und Lautenschleger (15) im radioimmunologischen Labor des Medizinischen Instituts für Umwelthygiene an der Universität Düsseldorf.

Die untere Nachweisgrenze liegt bei der angewandten Methode bei 0,6 ng/ml Serum.

2.2. Organisation der Nachuntersuchung 1981

2.2.1. Vorbereitung und Planung der Nachuntersuchung 1981

Durch die Untersuchung von 1976 (Tabelle 1) stand dem Institut für Umwelthygiene ein ähnliches Patientengut zur Verfügung wie Cullen et al., die von 1969 bis 1974 an 2372 Personen, die 40 Jahre oder älter waren, CEA-Untersuchungen durchführten.
Aufgrund des vorhandenen Datenmaterials bot sich nach 5 Jahren ebenfalls eine Nachuntersuchung an, mit deren Hilfe man eine Beziehung zwischen einem erhöhten CEA-Wert und der möglichen Entstehung eines Carcinoms zu überprüfen hoffte.
Aus dem vorhandenen Patientengut wurden die 133 Männer ausgesucht, deren CEA-Wert $>$ 8 ng/ml Serum war. Zu diesen wurden 133 Probanden gepaart, die jeweils einen sehr niedrigen CEA-Wert von $\leq$ 1 ng/ml Serum hatten.

Von August 1980 bis Februar 1981 erfolgte die Planung und Vorbereitung der Studie.

2.2.2. Durchführung der Patientenbesuche und -befragung

Im Februar 1981 wurden die ausgewählten Probanden vom Medizinischen Institut angeschrieben, mit der

Bitte, an der CEA-Nachuntersuchung teilzunehmen. Zwei Tage vor dem angekündigten Termin erhielten sie zusätzlich ein Erinnerungsschreiben.
Das Anschreiben an die Probanden ist im "Anhang", Kapitel 6 beigefügt.

Es erfolgte während des Besuchs die Entnahme von Venenblut; zusätzlich wurde ein Fragebogen nach Angaben des Probanden ausgefüllt. Dieser enthielt detaillierte Fragen, die auf das Vorliegen einer chronischen Bronchitis hinwiesen.
Weiterhin wurde nach Erkrankungen der Lunge, des Magen-Darm-Traktes, der Niere und rheumatischen Erkrankungen gefragt. Röntgenuntersuchungen, Rauch- und Trinkgewohnheiten, Beruf und Wohnverhältnisse, sowie der zeitliche Abstand zwischen einzelnen Arztbesuchen wurden berücksichtigt.
Die Probanden unterschrieben ausserdem eine Einverständniserklärung, mit der sie ihren Hausarzt von der Schweigepflicht gegenüber den Mitarbeitern des Instituts entbanden.
Der Fragebogen und die Einverständniserklärung sind ebenfalls im Anhang beigefügt.

Von den 266 angeschriebenen Probanden konnten 214 (80,5%) besucht werden, 12 (4,5%) verweigerten jegliche Mitarbeit und von 18 (6,7%) Probanden erhielt das Institut den ausgefüllten Fragebogen nach bis zu dreimaligem Anschreiben.

Das wiederholte Anschreiben dieser kleinen Gruppe erschien sinnvoll, da die erwartete Krebshäufigkeit nicht allzu hoch lag.

Die Gruppe der Verweigerer wurde gesondert untersucht. Aus den Daten von 1976 war jedoch zu ersehen, dass sie sich in den damals erfragten Parametern nicht von den übrigen Probanden unterschieden.

22 der 266 Probanden waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits tot. In 9 Fällen konnte der Fragebogen durch die Witwen erstellt werden. Von besonderem Interesse für die Studie waren die Todesursachen der 22 Verstorbenen, um bei diesen das Vorliegen eines Carcinoms zu überprüfen.
Daher versuchte man, in die Totenscheine Einsicht zu erlangen, was dem Institut trotz intensiver monatelanger Bemühungen verwehrt wurde. So war man auf die Angaben der Ehefrauen, ehemaliger Hausärzte oder Nachbarn angewiesen.

Die Nachuntersuchung dauerte von März bis Ende April 1981.
Von den lebenden Personen wurden 232 (95,1%) Patientenfragebögen ausgefüllt, 209 (85,7%) Blutproben abgenommen und 217 (88,9%) Einverständniserklärungen mit der Entbindung des Hausarztes von der Schweigepflicht unterschrieben.

2.2.3. Durchführung der Hausarztbefragung

Von Juni bis Dezember 1981 wurden 217 Hausärzte bis zu viermal vom Institut für Umwelthygiene angeschrieben, teilweise auch angerufen mit der Bitte, den beigefügten Fragebogen ausgefüllt zurückzusenden.
Dieser Fragebogen enthielt Fragen nach einem bestehenden oder ehemaligem Malignom einschliesslich der TNM-Klassifizierung, der Therapie und dem Status, in dem sich der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung befand.
Weiterhin folgten Fragen über die wichtigsten CEA-assoziierten Erkrankungen mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie über den Beginn der Betreuung durch den Arzt und den letzten Termin des Arztbesuches.
Da die Angaben der Patienten bezüglich ihrer Hausärzte teilweise ungenau oder falsch waren, stellte das Herausfinden der Hausarztadressen, wie auch die Mitarbeit der Hausärzte bei einem grossen Teil ein Problem dar.

Von den 217 angeschriebenen Hausärzten antworteten 186 (85,7%) und von diesen 80,8% auf das erste Anschreiben, 5,2% auf das zweite Anschreiben, 10,4% auf das dritte und 3,6% auf das vierte. 20 (9,2%) blieben ohne jede Reaktion, 11 (5,1%) konnten keine Auskunft über den Patienten aus verschiedensten Gründen erteilen, beispielsweise weil dieser ihn im Rahmen

des ärztlichen Notdienstes aufgesucht oder der Hausarzt sich bereits zur Ruhe gesetzt hatte. Den Organisationsablauf der Studie Köln 81 zeigt Bild 4 im "Anhang". Ein Hausarztfragebogen ist ebenfalls beigefügt.

2.2.4. Analyse der CEA-Werte 1981

Die Bestimmung der CEA-Werte der Nachuntersuchung erfolgte im April 1982 im Medizinischen Institut für Umwelthygiene an der Universität Düsseldorf mit Hilfe des CEA-Enzym-Immunoassay der Firma Abbott. Aus organisatorischen Gründen standen für die Analyse nur 194 Blutproben zur Verfügung.

Der CEA-EIA-Test ist ein "Solid Phase" Enzym-Immunoassay, dem das Sandwichprinzip zugrunde liegt. Kunststoffkugeln, die mit anti-CEA vom Meerschweinchen beschichtet sind, werden mit den Proben inkubiert (Standards, Kontrollen und Patientenproben). In den Proben vorhandenes CEA wird von den Kugeln gebunden. Ungebundenes Material in den Proben wird durch Waschen der Kugeln entfernt. Anschliessend werden die Kugeln mit anti-CEA-(Ziege): Peroxidase (Meerrettich)-Konjugat inkubiert. Bei Anwesenheit von CEA in der Probe wird das Konjugat an die Kugel gebunden. Nicht gebundenes Konjugat wird durch Waschen entfernt. Bei der folgenden Inkubation der Kugel mit dem Enzymsubstrat entsteht eine Färbung, deren Intensität der Menge an gebundenem anti-CEA: Peroxidase-Konjugat proportional ist.

Durch Zusatz von 1 n Salzsäure wird die Enzymreaktion gestoppt, die Intensität der entstandenen Färbung in einem Spektralphotometer bei 492 nm gemessen. Innerhalb des Messbereiches des Tests ist die Farbintensität der CEA-Konzentration proportional.

Trägt man die CEA-Konzentrationen der Standards gegen die Extinktionswerte auf, erhält man die Standardkurve. Die CEA-Konzentrationen der unbekannten Proben und Kontrollen, die zusammen mit den Standards gemessen wurden, können aus der Kurve abgelesen werden. Die untere Nachweisgrenze liegt bei der angewandten Methode bei 0,5 ng/ml Serum.

Die Anwendung unterschiedlicher Methoden 1976 und 1981 war zuerst nicht beabsichtigt, stellte sich aber dann aus organisatorischen Gründen als unumgänglich heraus.

Der 1981 benutzte Enzym-Immunoassay findet im Gegensatz zum 1976 benutzten Radioimmunoassay in jüngster Zeit in zunehmendem Masse Verwendung, da er gegenüber dem RIA ein vereinfachtes, zuverlässiges und ebenso sensibles Nachweisverfahren darstellt.
G.Wintzer (Köln) zeigte anhand einer vergleichenden Studie von Roche-RIA und Abbott-EIA die Vorzüge des letzteren an einem grösseren Patientengut. Eine Ausnahme bilden die niedrigen Messwerte ($\leq$2 ng/ml Serum), wo der enzymatische Test nach wie vor zu wünschen übrig lässt (16).

Auch in einer Untersuchung von Massayeff, Maiolini und Krebs (Nizza) wurde die noch störende Sensibilität der Eichkurve in den unteren Bereichen zwischen 0,5 und 7 ng/ml Serum beim EIA bemängelt. (16)

Obwohl einleuchtend ist, dass bei einem Vergleich von CEA-Werten die Benutzung derselben Methode von Wichtigkeit ist, scheint es trotzdem erlaubt, die 1976er und 1981er Werte miteinander in Beziehung zu setzen, da CEA-EIA und CEA-RIA nach Untersuchungen eine gute Korrelation zeigen (Oehr, Adolphs, Schlösser Institut für klinische und experimentelle Nuclear-medizin der Universität Bonn).

3. ERGEBNISSE

3.1. Vorgehen und Begründung der Paarung als Basis der Auswertung

Bevor auf die eigentlichen Ergebnisse eingegangen werden kann,soll nochmals erläutert werden, warum und nach welchen Parametern die Paarung der Probanden, die die Basis der Studie und ihrer Auswertung darstellt, vorgenommen wurde.
Ausgangspunkt waren, wie schon in vorangehenden Kapiteln erwähnt, Erkenntnisse, die aus dem Datenmaterial von 1976 gewonnen wurden.

3.1.1. Stichprobenauswahl

Für die Untersuchung wurden alle Probanden mit einem CEA-Wert, der 1976 höher als 8 ng/ml Serum lag, einbezogen. Dies waren 133 = 7,8% aller Männer. Die Paarlinge wurden aus der Gruppe derjenigen ausgesucht, die 1976 CEA-Werte kleiner als 1 ng/ml Serum hatten. Diese Gruppe ist mit 42,2% aller Probanden wesentlich umfangreicher und erlaubt damit eine optimale Paarung.

Bild 1 im "Anhang", Kapitel 6, zeigt die Summenhäufigkeitsverteilung aller Werte von 1976, in der die beiden Gruppen eingetragen sind. Die Paarung wurde so durchgeführt, dass die Paarlinge hinsichtlich der

beiden Variablen, Vorliegen einer chronischen Bronchitis und Rauchverhalten mit den Kategorien 0- 10 Zigaretten täglich, 11- 20 Zigaretten täglich, 21-30 Zigaretten täglich, mehr als 30 Zigaretten täglich, Nieraucher, Exraucher, Zigarren- und Pfeifenraucher komplett übereinstimmten.
Aus dieser Gruppe wurde dann derjenige aus der Gruppe derer mit Werten ≤ 1 ng/ml Serum als Paarling gewählt, dessen Berufsangaben mit denjenigen aus der anderen Gruppe möglichst übereinstimmten. Die Paarung wurde nach der Reihenfolge der Personennummern, wie sie 1976 vergeben worden waren, vorgenommen.

3.1.2. Begründung für die Paarung

Die drei Parameter, Rauchverhalten, chronische Bronchitis und Berufsstruktur sind verzerrende Faktoren, da sie möglicherweise einen Einfluss auf die Entstehung eines Tumors haben und ihr Zusammenhang mit dem CEA-Wert nach der Studie von 1976 gesichert ist. Die Ergebnisse von 1976 sind in 4 Tabellen im Anhang zusammengestellt:

Tabelle 1 lässt eine Abhängigkeit der CEA-Werte von der Berufsstruktur erkennen. Bei der Betrachtung der Tabelle fällt auf, dass besonders Beamte und Angestellte in der Gruppe der Probanden mit einem niedrigen

CEA-Wert wesentlich stärker vertreten sind als die übrigen Berufsgruppen, während in der Gruppe der hohen CEA-Werte die unter "Sonstige" zusammengefassten Berufe vermehrt zu finden sind.
Die Arbeiter sind sowohl in der hohen als auch in der niedrigen Gruppe gleich stark vertreten.
Da sich in der mit "Sonstige" benannten Gruppe in der Mehrzahl Berufe wie Taxifahrer, Gastwirte und Lastwagenfahrer befinden, liegt die Vermutung nahe, dass die erhöhten CEA-Werte eventuell durch Umwelteinflüsse bedingt sind. Weil jedoch zu viele unterschiedliche Berufe unter "Sonstige" zusammengefasst sind, sollte man auf weitere Interpretationen verzichten.

Tabelle 2 zeigt die Bedeutung der chronischen Bronchitis für den CEA-Spiegel:
Die Verquickung von Rauchen als CEA-erhöhender Faktor mit der chronischen Bronchitis wurde dadurch gelöst, dass man nur Nichtraucher und Probanden, die weniger als 10 Zigaretten pro Tag rauchten in der Tabelle erfasste.

Bei Betrachtung von Tabelle 2 ist erkennbar, dass in der Gruppe der Probanden mit einem hohen CEA-Wert viermal so viele Probanden eine chronische Bronchitis haben wie in der Gruppe mit einem niedrigen CEA-Wert.

Betrachtet man nun Tabelle 3, so wird die schon genannte Verquickung des Rauchens mit der chronischen

Bronchitis deutlich: Bei den Probanden, die mehr als 10 Zigaretten pro Tag rauchten, zeigt sich der Unterschied zwischen der Gruppe der hohen und der niedrigen CEA-Werte in Bezug auf die chronische Bronchitis nicht mehr. Diese Probanden mit chronischer Bronchitis sind in beiden Gruppen gleich stark vertreten.
Dies bedeutet, vergleicht man Tabelle 2 und 3, wie auch in der Literatur des öfteren erwähnt (1, 11, 19), dass das Rauchen einen so starken Einfluss auf den CEA-Wert hat, dass der Einfluss der chronischen Bronchitis nicht mehr erkennbar ist.

Der Einfluss des Rauchverhaltens auf den CEA-Wert zeigt sich auch an Tabelle 4:
In der niedrigen CEA-Gruppe sind die Nieraucher und Exraucher, zusammen etwa 2/3 der Probanden, am stärksten vertreten, während die Raucher nur einen geringen Anteil (19,1%) an dieser Gruppe mit den niedrigen Werten haben. Dagegen liegt das Hauptgewicht in der hohen CEA-Gruppe bei den Rauchern. (79,1%).

Alle weiteren Ergebnisse sind in Tabellen und Bildern ebenfalls im "Anhang", Kapitel 6, zusammengefasst.

3.2. Zur 1. Frage und damit zusammenhängende Ergebnisse

3.2.1. Follow up 1976 - 1981: Carcinomentstehung und Arten vorkommender Carcinome

Anhand der Tabellen 5 und 6 wird folgendes deutlich: In der Zeit von 1976 bis 1981 starben 9 der 266 Probanden an Krebs; 4 hatten einen niedrigen CEA-Wert, was 3% der 133 Probanden mit einem niedrigen CEA-Wert entspricht, und 5 oder 3,8% hatten einen hohen CEA-Wert. Hier zeigt sich eindeutig, dass in der Gruppe der Probanden mit einem hohen CEA-Wert nicht signifikant mehr an Krebs starben als in der Gruppe mit einem niedrigen CEA-Wert (Chiquadrat-Test nach Mc Nemar). Von den 9 an Krebs verstorbenen Personen hätten mindestens 7 aus der Gruppe der hohen CEA-Werte sein müssen, damit das Ergebnis signifikant wäre.

Vergleicht man die Krebssterblichkeit in den 5 Jahren in der Gruppe mit hohen CEA-Werten (3,8%) mit der allgemeinen 5-Jahressterblichkeit an Krebs der Kölner Männer 1975-1980 (Tabelle 6), so ergibt sich, dass in der Gruppe der Probanden mit hohen CEA-Werten die Krebssterblichkeit nur um 2% höher lag als bei dem allgemeinen Durchschnitt der Kölner Männer.
Bei einem idealen Marker würde man erwarten, dass alle der rund 30 zu erwartenden Tumorfälle sich bei

den höchsten CEA-Werten befinden.

Analysiert man die vorkommenden 9 Carcinome bei den Toten (Tabelle 7) und 3 Carcinome bei den Lebenden (Tabelle 8), so zeigt sich, dass mit Ausnahme eines Schilddrüsencarcinoms es sich bei den restlichen um durchweg CEA-assoziierte Carcinome handelt, wobei an der Spitze das Magencarcinom (4 Fälle) gefolgt vom Lungencarcinom (3 Fälle) steht.

3.2.2. Analyse der Todesursachen

Da die meisten Carcinome unter den Verstorbenen zu finden sind,scheint es sinnvoll, diese Probandengruppe in diesem Zusammenhang gesondert zu betrachten.

In Tabelle 7 sind Todesursache, Todesjahr, die Quelle, aus der die Todesursache erfahren wurde, Rauchverhalten und das Vorliegen einer chronischen Bronchitis nach steigenden CEA-Werten geordnet aufgeführt.
Da das Institut für Umwelthygiene keine Einsicht in die Totenscheine erlangen konnte, war man teilweise auf unsichere Quellen angewiesen, um die Todesursache zu erfahren, so z.B. Nachbarn, Heimleiter oder Hausärzte, die nur telefonisch Auskunft gaben.

Von den 22 Toten waren 15 in der Gruppe der erhöhten CEA-Werte, 7 in der Gruppe der niedrigen CEA-Werte.

Dieser Unterschied ist signifikant (Chiquadrat-Test nach Mc Nemar). Jedoch ist das Verhältnis in Bezug auf die Krebsfälle nahezu identisch (5:4).
Auffällig ist, dass gerade die vier Toten, die Cirrhotiker waren, die höchsten CEA-Werte hatten.
Bei dem Probanden mit dem höchsten CEA-Wert, dessen Todesursache mit Herzinsuffizienz angegeben wurde, könnte eine Stauungsleber mit herabgesetzter Leberfunktion vermutet werden.
Nach der vorliegenden Liste liegt der Schluss nahe, dass der Zusammenhang des CEA mit Erkrankungen der Leber ausgeprägter ist als mit Carcinomen.
Dieser interessante Zusammenhang wird noch aus Daten im Kapitel 3.4. deutlich werden.

3.2.3. Veränderungen der CEA-Werte zwischen 1976 und 1981

Die CEA-Werte blieben in den 5 Jahren durchaus nicht konstant. So fällt bei der vergleichenden Betrachtung der Häufigkeitsverteilungen der CEA-Werte 1976 und 1981 (Bild 2 und 3) auf, dass das mittlere Feld der CEA-Werte zwischen 1 und 8 ng/ml, dass 1976 bewusst ausgeschlossen wurde, im Bild 3 1981 wieder auftaucht. Daraus ergab sich die Notwendigkeit, 1981 wiederum einen Grenzwert festzulegen. Jetzt war es nicht mehr möglich, das Mittelfeld der Werte auszuklammern, da

sonst zu viele Probanden von der Auswertung ausgeschlossen worden wären. Diese mehr willkürliche Bestimmung erwies sich, wie schon beschrieben, als problematisch. Wir berufen uns auf Schlipköter, Cullen und andere, die den Grenzwert auf 5 ng/ml Serum festlegten. Dieser häufig benutzte Wert schien auch für diese Auswertung sinnvoll.

Im Bild 3 ist gleichzeitig schraffiert der Anteil der Werte dargestellt, die 1976 hoch waren. Von diesen Werten ist ein grosser Prozentsatz, bis zu 60%, bei den niedrigen Werten von 1981 vertreten. Diejenigen, die 1981 einen hohen Wert haben, hatten teilweise nur zu einem geringen Prozentsatz auch 1976 einen hohen CEA-Wert.
Diese starken Schwankungen zeigen sich auch an Tabelle 9. Von denen, die 1976 einen niedrigen CEA-Wert hatten, sind 78% niedrig geblieben und 22% hoch geworden. Von denen, die 1976 einen hohen CEA-Wert hatten, sind 53% hoch geblieben und 47% niedrig geworden.

3.3. Zur Frage 2.a : Veränderungen im Rauchverhalten und im Vorliegen einer chronischen Bronchitis in Bezug auf Veränderungen des CEA-Wertes

Einen grossen Raum des Patientenfragebogens nahmen Fragen nach dem Rauchverhalten und dem Vorliegen einer chronischen Bronchitis ein, derer CEA-erhöhender

Einfluss anhand der Daten von 1976 im Kapitel 3.1.2. schon gezeigt werden konnte (Tabelle 2 und 3) und mit den Daten von 1981 nun verglichen werden sollte.

3.3.1. Rauchverhalten

In Tabelle 10 ist die Veränderung des Rauchverhaltens zwischen 1976 und 1981 dargestellt.
77,6% von denjenigen, die 1976 zu den Leichtrauchern zählten, waren auch 1981 noch Leichtraucher. Der gleiche Prozentsatz, 77,6% von den Rauchern im Jahr 1976, änderte sein Verhalten bis 1981 ebenfalls nicht. Wenige Probanden (9,3%) von denen, die 1976 zu den Rauchern gezählt wurden, rauchten 1981 nur leicht. In der gleichen Grössenordnung (10,2%) liegt die Anzahl der Probanden, die 1976 zu den Leichtrauchern zählten und sich bis 1981 zu Rauchern entwickelten. Interessant für die Auswertung der folgenden Tabelle ist die Gruppe der Exraucher: So gaben von den Probanden, die 1976 leicht geraucht hatten, 12,2% das Rauchen auf, bei den Rauchern waren es 13,1%.

In Tabelle 11 werden nur die Probanden aufgeführt, die 1976 einen erhöhten CEA-Wert hatten. Hier lassen sich interessante Feststellungen machen:
So hatten 61% der Leichtraucher und 55% der Raucher 1981 noch einen erhöhten CEA-Wert.
Bei der 3. Gruppe, den Exrauchern, die zwischen 1976

und 1981 das Rauchen aufgaben, ist die Beeinflussung des CEA-Wertes durch das geänderte Rauchverhalten deutlich zu erkennen. 78% der Werte sind 1981 niedrig geworden, während nur 22% hoch geblieben sind. Der Unterschied zu den beiden anderen Gruppen ist signifikant.

3.3.2. Chronische Bronchitis

Mit Hilfe der Daten von 1976 konnte der Einfluss der chronischen Bronchitis auf den CEA-Spiegel gezeigt werden und nach diesem Kriterium waren 1981 unter anderem die Patientenpaare zusammengestellt worden. Auch 1981 enthielt der Patientenfragebogen Fragen nach chronischer Bronchitis, die den Standardfragen der WHO angelehnt waren. Als Vorbedingung für die Diagnose chronische Bronchitis musste ein Husten mit Auswurf morgens, tagsüber oder nachts ohne einen Zusammenhang mit einer Erkältung auftreten und länger als 3 Monate im Jahr andauern. Ausserdem musste er schon länger als zwei Jahre bestehen.

Zunächst wurden die Veränderungen der CEA-Werte den Veränderungen im Vorliegen einer chronischen Bronchitis gegenübergestellt.
Man ging von der Annahme aus, dass die Probandengruppe, die 1976 eine chronische Bronchitis angab, 1981 aber keine, vermehrt ihren CEA-Wert von hohen zu niedrigen

Werten ändern müsste. Andererseits müssten die Probanden, die 1976 keine chronische Bronchitis hatten, 1981 aber eine angaben, vermehrt in der Gruppe der Probanden zu finden sein, die 1976 einen niedrigen und 1981 einen hohen CEA-Wert aufwiesen.
Diese Hypothese ist an Tabelle 13 und 14 zu überprüfen, wobei Tabelle 12 als Vergleich dienen soll, da hier die Veränderungen der CEA-Werte aller Probanden der Studie aufgeschlüsselt sind.

In Tabelle 13 wird die Probandengruppe herausgegriffen, die 1976 eine chronische Bronchitis hatte, 1981 aber keine.Die Verteilung dieser Probanden auf die Gruppen mit den 1976 und 1981 jeweils hohen und niedrigen CEA-Werten zeigt, dass 30% der Probanden mit 1976 hohen Werten ihren CEA-Spiegel 1981 zu niedrigen Werten änderten.
Vergleicht man diesen Prozentsatz mit dem entsprechenden aus der Verteilung der CEA-Werte der Gesamtgruppe der Probanden (Tabelle 12), welcher 47% beträgt, so wird deutlich, dass die genannte Hypothese nicht bestätigt werden kann: Die Probandengruppe, die gerade besonders stark sein sollte, ist tatsächlich sogar schwächer besetzt als nach dem Gesamtdurchschnitt der Probanden zu erwarten gewesen wäre.
Die Änderung des CEA-Wertes von hoch nach niedrig ist also nicht mit einer entsprechenden Veränderung im Vorliegen einer chronischen Bronchitis in Einklang zu bringen.

Dasselbe gilt bei der Umkehrung des Sachverhaltes für Tabelle 14: Hier wird die Probandengruppe untersucht, die 1976 keine chronische Bronchitis hatte, aber 1981. Es zeigt sich, dass die Veränderungen der CEA-Werte mit diesem Tatbestand nicht übereinstimmen. Die Gruppe, die ihren CEA-Wert von niedrig nach hoch änderte, besteht nur aus einem Fall, was 14% der Probanden mit 1976 niedrigen Werten entspricht.Dies ist im Vergleich zur Gesamtgruppe der Probanden, wo der Prozentsatz 22 beträgt, wenig.

Weiter wurde überprüft, ob die CEA-Werte von 1976 eine prognostische Aussage über die Entwicklung einer chronischen Bronchitis zulassen.
In Tabelle 15 werden die Probanden aufgeführt, die 1976 keine chronische Bronchitis hatten, in Tabelle 16 solche, die 1976 eine chronische Bronchitis angaben.

Tabelle 15 zeigt, dass ein hoher Prozentsatz der Probanden, die ja alle 1976 keine chronische Bronchitis hatten,1981 immer noch keine chronische Bronchitis angaben. Dies ist durchaus einleuchtend und bedarf keiner Erklärung.
Betrachtet man jedoch die Anzahl der Fälle, die 1981 doch eine chronische Bronchitis aufwiesen, so erstaunt, dass in der Gruppe mit den 1976 hohen CEA-Werten doppelt so viele (22%) eine chronische Bronchitis 1981 angaben wie in der Gruppe mit den 1976 niedrigen CEA-Werten (10%). Diese Beziehung ist statistisch signifikant.

Daraus lässt sich folgern, dass ein hoher CEA-Wert für das Entstehen einer chronischen Bronchitis aussagekräftig sein könnte, vorausgesetzt, die Angaben zum Vorliegen einer chronischen Bronchitis sind zuverlässig.

Betrachtet man nun Tabelle 16 mit den Probanden, die 1976 eine chronische Bronchitis hatten, so zeigt sich die genannte signifikante Beziehung nicht mehr.
Auffällig ist, dass der Prozentsatz der Probanden, die 1981 dieselbe Angabe wie 1976 zum Vorliegen einer chronischen Bronchitis machten, niedriger ist, nämlich 56% in der niedrigen und 65% in der hohen CEA-Gruppe, als die vergleichbaren Zahlen in Tabelle 15 (90% in der niedrigen und 78% in der hohen CEA-Gruppe). Insgesamt gesehen sind die Unterschiede zwischen der niedrigen und hohen CEA-Gruppe unerheblich und nicht als signifikant zu bezeichnen.

Fasst man die Auswertung dieser Tabellen zur chronischen Bronchitis zusammen, so ist folgendes festzuhalten:

1.) Obwohl die CEA-erhöhende Wirkung der chronischen Bronchitis aus der Literatur bekannt ist, sind die Änderungen im CEA-Wert nicht mit den Änderungen in den Angaben über das Vorliegen einer chronischen Bronchitis in Übereinstimmung zu bringen.

2.) Eine mögliche prospektive Bedeutung des CEA-Spiegels klingt in dem Ergebnis an, dass ein hoher CEA-Wert bei Probanden, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme keine chronische Bronchitis angaben, mit dem Entstehen einer chronischen Bronchitis in den folgenden 5 Jahren in Beziehung zu stehen scheint.

3.4. Zur 3. Frage : Beziehungen zwischen dem CEA-Wert und vom Hausarzt diagnostizierten Erkrankungen

Ein Grossteil der Fragen aus Patienten- und Hausarztfragebögen zielte auf vorliegende Erkrankungen ab, da ja ausser dem Zusammenhang zwischen CEA-Spiegel und Carcinomentstehung auch der Zusammenhang zwischen CEA-Wert und anderen Erkrankungen untersucht werden sollte.

3.4.1. Analyse der vorkommenden Krankheiten

Es handelt sich hierbei um die Auswertung der den Hausarztfragebögen entnommenen Daten, die dann im darauffolgenden Kapitel mit den CEA-Werten in Beziehung gesetzt werden soll.

In Tabelle 17a und b sind die vorkommenden CEA-assoziierten Erkrankungen mit den jeweiligen Fall-

zahlen zusammengestellt. In der Gruppe der Bronchien- und Lungenerkrankungen sind am häufigsten die chronische Bronchitis (47) und das Emphysem (35) vertreten. In der Gruppe der Magen- und Darmerkrankungen steht das Ulcusleiden mit 34 Fällen an der Spitze neben der chronischen Gastritis mit 28 Fällen, während bei den Leber- und Pancreaserkrankungen die Fettleber mit 39 Fällen dominiert gefolgt von Diabetes mellitus (18) und chronischer Hepatitis (12). 12 benignen Tumoren stehen 3 maligne gegenüber und in 3 Fällen leiden die Probanden an Herzinsuffizienz.

Insgesamt gesehen steht die chronische Bronchitis an der Spitze der Erkrankungen (direkt gefolgt von der Fettleber, dem Emphysem, dem Ulcusleiden, Leber/Pancreaserkrankungen durch Alkohol und der chronischen Gastritis).

In Tabelle 18 sind nochmals sämtliche vorkommenden Krankheiten gruppenweise aufgeführt. Diese Krankheitsgruppen werden in Tabelle 19a-c zum CEA-Wert 1976 bzw. 1981 in Beziehung gesetzt. Die Paarstruktur wurde in den nachfolgenden Analysen nicht berücksichtigt, um den Informationsverlust möglichst gering zu halten.

3.4.2. Vergleich der CEA-Werte 1976 bzw. 1981 mit den CEA-assoziierten Krankheitsgruppen

In diesem Kapitel werden die CEA-Werte 1976 und 1981 mit Erkrankungen verglichen, die während des Zeitraums zwischen 1971 und 1981 von den Hausärzten diagnostiziert wurden.

In Tabelle 19a werden die CEA-Werte mit den Krankheitsgruppen in Beziehung gesetzt:
In den Gruppen "Ohne Krankheiten" und "nur BrL" besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen der Anzahl der Fälle mit einem niedrigen und einem hohen CEA-Wert. In der Gruppe "nur BrL" ist allerdings kein Zusammenhang mit dem CEA-Wert zu erwarten, da die Paarung der Probanden so erfolgte, dass unter allen Fällen mit chronischer Bronchitis jeweils die Hälfte der Fälle einen niedrigen, die andere Hälfte einen hohen CEA hatte. Der Einfluss der chronischen Bronchitis wurde so von vornherein ausgeschaltet.

Die Probanden aus der Gruppe "MagDa" haben zu einem hohen Prozentsatz (65%) niedrige CEA-Werte. Dagegen zeigt sich bei den Leber/Pancreaserkrankungen, dass sich ca. 1/3 der Fälle in der niedrigen, 2/3 der Fälle in der hohen CEA-Gruppe befindet. Hier besteht also eine eindeutige Beziehung zwischen der Höhe des CEA-Wertes und der Anzahl der Fälle.

Ein ähnliches Verhältnis zeigt sich bei der Gruppe "LebPa und eine weitere Krankheit" sowie bei der Gruppe "BrL und eine weitere Krankheit".

Die genannten Zusammenhänge sind bei den CEA-Werten 1981 (Tabelle 19b) nur noch tendentiell zu erkennen, wobei sich das Verhältnis hoher zu niedrigen CEA-Werten in der Gruppe "LebPa + 1 " geradezu umkehrt. Insgesamt sind die Unterschiede zwischen hoher und niedriger CEA-Gruppe verwischt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der CEA-Wert 1981 keine so deutliche Korrelation zu den benignen CEA-assoziierten Erkrankungen zu zeigen scheint wie der CEA-Wert 1976; die Beziehung hoher CEA-Werte zu den Leber/Pancreaserkrankungen geht bei den Daten von 1981 verloren.

In Tabelle 19c werden die Veränderungen der CEA-Werte miterfasst:
So stellen die Fälle in den beiden Spalten mit einer CEA-Wert Änderung (CEA 81 niedrig, CEA 76 hoch und CEA 81 hoch, CEA 76 niedrig) einen grossen Prozentsatz an der jeweiligen Krankheitsgruppe (19% - 43%) dar. Es ergeben sich dadurch aber keine neuen Erkenntnisse, sondern es werden wieder Tendenzen erkennbar, die sich schon in den beiden vorangehenden Tabellen widerspiegelten. Durch die Aufsplitterung in Untergruppen und die niedrigen Fallzahlen sind die Zusammenhänge nicht mehr so deutlich.

Versucht man nun anhand der geschilderten Ergebnisse die Frage nach der Beziehung der CEA-Werte zu den aufgrund der Literatur CEA-assozierten Krankheiten kurz zu beantworten, so lässt sich folgendes sagen: Diese Beziehung ist mit den vorliegenden Daten nicht ohne weiteres herzustellen.Allerdings lässt sich an den Daten von 1976 der Zusammenhang hoher CEA-Werte mit Leber/Pancreaserkrankungen darstellen, der jedoch bei den Daten von 1981 nicht mehr so deutlich ist. Eine Beziehung zu Magen/Darmerkrankungen ist in beiden Untersuchungen nicht herzustellen.
Die Beeinflussbarkeit des CEA-Spiegels durch Bronchien/ Lungenerkrankungen zu zeigen, war wegen des Vorgehens bei der Paarung hinsichtlich der chronischen Bronchitis von vornherein nicht möglich. Allerdings wurde die chronische Bronchitis bei der Auswertung der Patientenfragebögen im vorangehenden Kapitel schon eingehend abgehandelt.

3.5. Zur 4. Frage : weitere CEA-erhöhende Faktoren

3.5.1. Alkoholkonsum

An Tabelle 17b zeigt sich die Bedeutung des Alkohols an der Häufigkeit der möglicherweise durch Alkohol bedingten Leber/ Pancreaserkrankungen, deren Beziehungen zum CEA-Wert schon dargestellt wurden.

Ausserdem könnte die Häufigkeit der Leberzirrhotiker mit hohen CEA-Werten unter den Toten darauf hinweisen. Leider waren 1976 zu diesem Thema keine Fragen gestellt worden, so dass die CEA-Werte nur mit den Daten zum Alkoholkonsum von 1981 verglichen werden konnten. Man kann allerdings davon ausgehen, dass es sich beim Alkoholkonsum wie auch beim Rauchverhalten um beständige Verhaltensweisen handelt, die sich nicht innerhalb von 5 Jahren in dieser Altersgruppe ändern.

Die von den Probanden angegebenen Trinkmengen und Getränkesorten liessen sich nicht direkt miteinander vergleichen, so dass die Umrechnung in Gramm Alkohol pro Tag erforderlich wurde. Dabei wurde das Volumen der entsprechenden Gläser und das spezifische Gewicht des Alkohols berücksichtigt. Dieses Verfahren der Standardisierung beinhaltet zwangsläufig Ungenauigkeiten.

In Tabelle 20 werden die CEA-Werte 1976 zum Alkoholkonsum in Beziehung gesetzt:
Es zeigt sich, dass bei den Probanden mit niedrigen CEA-Werten der Hauptanteil unter denjenigen vertreten ist, die keinen Alkohol trinken (38%), wobei der Prozentsatz mit steigendem Alkoholkonsum sinkt und schliesslich 9% bei den Probanden mit dem höchsten Alkoholkonsum beträgt.
Eine ähnliche Abstufung ist bei den Probanden mit

hohen CEA-Werten erkennbar, jedoch verlagert sich das Gewicht zu den Probanden mit höherem Alkoholkonsum hin: So sind in der Gruppe der hohen CEA-Werte die Probanden, die keinen Alkohol trinken, nur noch mit 25% vertreten. Der Hauptanteil liegt in der Gruppe mit einem Alkoholkonsum von bis zu 30 g/Tag, und die Probanden mit dem höchsten Alkoholkonsum pro Tag (>50 g/Tag) haben einen Anteil von 18% an den Probanden mit hohen CEA-Werten, also doppelt so viel wie in der niedrigen CEA-Gruppe. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant.

Vergleicht man nun diese Werte mit denen aus Tabelle 21, so zeigt sich, dass die Beziehung zwischen der Höhe des CEA-Wertes und dem Ausmass des täglichen Alkoholkonsums 1981 nicht mehr so eindeutig ist wie bei den Werten von 1976. Es sind zwar immer noch 28% der Probanden, die keinen Alkohol trinken in der Gruppe mit den niedrigen CEA-Werten, doch ist der Probandenanteil an der Gruppe mit niedrigen CEA-Werten, der mehr als 50g/Tag trinkt, auf 14% gestiegen, so dass der in Tabelle 20 eindeutige Unterschied zwischen der hohen und niedrigen CEA-Gruppe hier nur noch 3% beträgt. Wie auch in anderen Tabellen mit CEA-Werten von 1981 sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen verwischt.
Einschränkend muss noch darauf hingewiesen werden, dass die meisten Probanden mit einem hohen Alkoholkonsum auch zur Gruppe der Raucher gehören, so dass nicht eindeutig geklärt werden kann, wie gross der Einfluss der Trinkgewohnheit auf eine Erhöhung des CEA-Wertes ist.

3.5.2. Weitere Faktoren

Die Auswertung der restlichen Fragen des Patientenfragebogens ergab keine neuen Erkenntnisse. So zeigt Tabelle 22 beispielsweise, dass jegliche Beziehung zwischen dem CEA-Wert und den Zeiträumen zwischen einzelnen Arztbesuchen fehlt.
Auch bei der Auswertung der Frage nach Röntgenuntersuchungen wurde kein Zusammenhang mit der Höhe des CEA-Wertes festgestellt.

3.6. Zur 5. Frage: Validität der Fragen nach chronischer Bronchitis

Im nachhinein ergab sich das Problem der Validität der Fragen nach chronischer Bronchitis, das für weitere epidemiologische Studien Bedeutung hat. Durch die vorliegende Untersuchung ergaben sich Angaben zur chronischen Bronchitis auf vier verschiedene Fragestellungen:

1. 1976 wurden die Probanden nach Symptomen von Atemwegserkrankungen entsprechend dem WHO-Standard gefragt.
2. Diese Fragestellung wurde 1981 wiederholt.
3. 1981 wurden die Probanden zusätzlich gefragt, ob ihr Hausarzt eine chronische Bronchitis festgestellt habe.
4. Der Hausarzt wurde gefragt, ob bei ihrem Patienten eine chronische Bronchitis vorliege.

Die Angaben zu diesen vier Fragestellungen werden nun wechselseitig miteinander verglichen und die Übereinstimmung geprüft.

Zunächst werden die Patientenantworten auf die nach WHO-Definition gestellten Fragen von 1976 und 1981 zueinander in Bezug gesetzt. (Tabelle 23) Danach machten 76% aller Probanden 1976 und 1981 dieselben Angaben zu den WHO-Fragen. Diejenigen, die bei beiden Untersuchungen unterschiedliche Angaben machten, sind folgendermassen aufzuteilen: 33% von den Probanden, die 1981 zu den Bronchitikern zählten (24 Fälle), hatten 1976 keine chronische Bronchitis und 20% von denjenigen, die 1981 keine chronische Bronchitis angaben (32 Fälle), waren 1976 Bronchitiker.

Es bietet sich hier an, die Werte mit der Tabelle 10 (Veränderung des Rauchverhaltens 1976-1981) zu vergleichen, da das Rauchen als Ursache für eine Veränderung des Krankheitsbildes der chronischen Bronchitis gelten kann. Allerdings wurden nur 5 Probanden, die 1976 ursprünglich Leicht-, Nie- oder Exraucher waren, bis 1981 zu Rauchern, was die höhere Anzahl der Fälle (24 Probanden), die 1976 keine, dagegen aber 1981 eine chronische Bronchitis angaben, nicht ganz erklärt.

Insgesamt lässt sich sagen, dass die Verhältnisse über den Zeitraum von 5 Jahren relativ stabil blieben und teilweise durch geändertes Rauchverhalten erklärt werden können.

Tabelle 24 zeigt die Anzahl der Bronchitisfälle 1981 die nach den WHO-Fragen an die Probanden abgeleitet wurden und die Anzahl der Bronchitisfälle, die die Probanden als ihre Arztdiagnose angaben.
Bei 80% der Fälle stimmen die Angaben insgesamt überein, 12% der Probanden haben nach WHO-Definition eine chronische Bronchitis, doch die Probanden geben an, ihr Hausarzt habe bei ihnen die Diagnose nicht gestellt; bei 7% hat der Hausarzt die Diagnose chronische Bronchitis gestellt, nach WHO-Definition hat der Patient aber keine.
Diese Übereinstimmung ist aber noch als relativ gut zu bezeichnen.

In Tabelle 25 und 26 werden nun die Angaben zu den WHO-Fragen 1981 mit der tatsächlichen Arztdiagnose verglichen, wobei in Tabelle 25 Probanden, die höchstens Leichtraucher sind, und in Tabelle 26 die Raucher erfasst sind.
Bei den Leichtrauchern zeigt sich insgesamt eine gute Übereinstimmung: 86% der Fälle weisen identische Angaben auf, bei 10% der Probanden lässt sich nach WHO-Definition keine chronische Bronchitis feststellen, der Hausarzt gibt aber im Fragebogen diese Erkrankung an, und bei 4% der Probanden lässt sich nach WHO-Definition eine chronische Bronchitis diagnostizieren, der Hausarzt gibt aber keine an.

Die Raucher in Tabelle 26 zeigen diese gute Über-

einstimmung nicht mehr. Nur in 59% der Fälle machen Hausarzt und Patient identische Angaben. 13% der Probanden haben nach Arztdiagnose eine chronische Bronchitis, nach WHO-Definition aber keine. Erstaunlich hoch ist die Zahl der Fälle mit dem umgekehrten Sachverhalt: 27% der Raucher zählen nach WHO-Definition zu den Bronchitikern, der Hausarzt gibt diese Diagnose aber nicht an.

Auch in Tabelle 27, die die tatsächliche Arztdiagnose den Angaben des Patienten, ob ihr Arzt eine chronische Bronchitis festgestellt habe, gegenüberstellt, fallen Differenzen auf. Nur 71% der Aussagen sind übereinstimmend.
Auffallend ist, dass bei 58% (!) der Probanden, die chronische Bronchitis als ihre Hausarztdiagnose angeben, der Arzt aber, obwohl ausdrücklich danach gefragt, diese Diagnose anscheinend nicht in seine Unterlagen aufgenommen hat.

4. DISKUSSION

Das CEA, das als meist untersuchter Tumormarker schon Eingang in die klinische Routine gefunden hat, ist in seiner prognostischen Bedeutung noch umstritten. Insbesondere die prognostische Bedeutung eines erhöhten CEA-Wertes ist noch unklar, und die Frage ist offen, ob sich aufgrund erhöhter CEA-Werte eine Risikopopulation definieren lässt.
Basierend auf einem umfassenden Datenmaterial verfolgt die CEA-Nachuntersuchung Köln 81 verschiedene Fragestellungen, um den Wert des CEA-Assays an einem sorgfältig ausgewählten Patientengut zu überprüfen.
Eine derartig breit angelegte Studie, die ausser Patienten auch Hausärzte berücksichtigt, verschiedenste Erkrankungen und die bisher bekannten CEA-relevanten Faktoren im 5-Jahresabstand erfasst, scheint geeignet, die Bedeutung des CEA-Assays klarzustellen.

Als erster Punkt wird die prospektive Aussagekraft des CEA-Assays über das Entstehen eines Carcinoms untersucht.
Cullen (11) hatte an einer grösseren Population den Zusammenhang zwischen erhöhtem CEA-Spiegel und einer Malignomentstehung in 5 Jahren zeigen können.
Die vorliegende Studie kann dieses Ergebnis jedoch nicht bestätigen: In der Gruppe mit hohem CEA-Wert starben nicht signifikant mehr an Krebs als

in der Gruppe mit niedrigem CEA-Wert.
Ein Vergleich zwischen beiden Studien ist schwierig zu vollziehen, da die Voraussetzungen, vor allem die Auswahl des Patientengutes, unterschiedlich sind.
So hatte Cullen seine Probanden ohne differenzierende Kriterien ausgewählt, wodurch sich möglicherweise verzerrende Faktoren auswirken konnten.
Bei der vorliegenden Untersuchung wurden diese berücksichtigt. Es lag ein sehr sorgfältig ausgesuchtes Patientengut vor, um verzerrende Faktoren zu vermeiden und es hätten, wenn das CEA ein Tumormarker wäre, die Probanden mit einem hohen CEA-Wert vermehrt an Krebs erkranken müssen. Diese Untersuchung bestätigt eindeutig, dass das CEA kein idealer Tumormarker ist.
Andere Reihenuntersuchungen in dieser Grössenordnung, die mit der vorliegenden vergleichbar wären, sind in der Literatur nicht zu finden.
Doch häufen sich in der Literatur die Hinweise, dass CEA-Assay für Reihenuntersuchungen zum Auffinden v Carcinomfällen nicht empfindlich und spezifisch genug ist.
So stellte Lo Gerfo (29) fest, dass 1667 Patienten untersucht werden müssen, um 1 Colorectalcarcinom zu entdecken, so dass die Relation zwischen Aufwand und Nutzen ungünstig ausfällt. Auch in neuerer Zeit fand Blake (6), dass CEA-Assay bei Reihenuntersuchungen im Diagnostizieren versagt.
Hieran lassen sich die Ergebnisse der vorliegenden

Studie anschliessen: Nicht nur die prospektive Bedeutung eines erhöhten CEA-Wertes für das Entstehen eines Malignoms ist gering, sondern auch die aktuelle Bedeutung der CEA-Untersuchung als Suchtest für Malignome ist in Frage zu stellen.

Als 2. Fragenkomplex wurden die Zusammenhänge zwischen Rauchverhalten, chronischer Bronchitis und erhöhten CEA-Werten untersucht.
Die Abhängigkeit des CEA-Spiegels vom Rauchverhalten wurde von mehreren Autoren gefunden (1, 11, 19, 38, 39) und darf als gesichert gelten, obwohl die Art der Wechselwirkung nicht bekannt ist. So stellte beispielsweise Concannon fest (9), dass 51% aller Raucher einen erhöhten CEA-Wert aufweisen.
Auch in der vorliegenden Arbeit kann diese Beziehung bestätigt werden:
Die Daten von 1976 zeigen eine Abhängigkeit des CEA-Spiegels vom Schweregrad des Rauchverhaltens.
Bei den Daten von 1981 ist an der Gruppe der Exraucher erkennbar, dass die Aufgabe der Rauchgewohnheit ein Absinken des CEA-Spiegels bewirkt. Dies steht in Übereinstimmung mit Alexander (1), der feststellte, dass ein erhöhter CEA-Wert 3 Monate nach dem Aufgeben der Rauchgewohnheiten zu Normalwerten sank.
Hansen (19) fand den Abfall des CEA-Spiegels zu Normalwerten schon 30 bis 60 Tage nach der Aufgabe des Rauchens.

In engem Zusammenhang mit dem Rauchen ist die chronische Bronchitis zu nennen.
Auch hier gilt ein relativ gesicherter Zusammenhang mit einer Erhöhung des CEA-Spiegels.
Laurence (27) zeigte eine Erhöhung des CEA-Wertes durch die Kombination von Rauchen und Lungenerkrankung.
Demgegenüber zeigen die 76er Daten der vorliegenden Studie, dass die chronische Bronchitis auch unabhängig vom Rauchverhalten einen CEA-erhöhenden Einfluss hat.
Dies findet sich in der Literatur bestätigt:
So fand Pauwels (35) bei 68% der Patienten mit akuter Exacerbation einer chronischen Bronchitis erhöhte Werte.
Zwei Wochen nach Abklingen der akuten Phase bestimmte er erneut die CEA-Spiegel, fand aber einen nicht signifikanten Abfall der Werte. Hierbei ist anzumerken, dass der Zeitraum von zwei Wochen eventuell zu kurz war.
Auch in der vorliegenden Arbeit wird die Einflussnahme des Entstehens oder Abklingens einer chronischen Bronchitis auf den CEA-Spiegel innerhalb der 5-Jahresspanne 1976-1981 untersucht. Das Ergebnis dieser Fragestellung ist, dass Änderungen im Vorliegen einer chronischen Bronchitis nicht mit den entsprechenden Änderungen im CEA-Wert in Einklang zu bringen sind.
Dieses an sich untypische Ergebnis könnte darin begründet sein, dass die CEA-Bestimmungen 76 und 81 wegen methodischer Unterschiede nicht miteinander vergleichbar sind, eventuell aufgrund unterschiedlicher antigener Determinanten, worauf später noch einzu-

gehen sein wird. Zum anderen ist es möglich, dass die Probanden die ihnen gestellten Fragen nicht genau beantwortet haben. Dies weist auf die Problematik jeder auf Fragebogen basierenden Untersuchung hin und wird später im Zusammenhang mit den Ergebnissen über die Validität der Fragen nach chronischer Bronchitis noch genauer beleuchtet werden.

Das zweite Ergebnis der Untersuchung über die chronische Bronchitis ist die signifikante Beziehung zwischen einem hohen CEA-Wert und dem späteren Auftreten einer chronischen Bronchitis. Hierbei ist allerdings denkbar, dass die Probanden 1976 bereits eine chronische Bronchitis hatten, diese aber erst auf die Befragung 1981 hin angaben.

Der 3. Fragenkomplex zielt auf die Beziehung zwischen CEA-Wert und weiteren CEA-assoziierten Erkrankungen ab. Hier interessiert zunächst das Ergebnis über Magen/Darmerkrankungen.

Offensichtlich besteht hierbei keine Beziehung zwischen einem hohen CEA-Wert und dem Auftreten dieser Erkrankungen. In der Literatur (19) wurden gegenteilige Beobachtungen gemacht. Es ist jedoch denkbar, dass eventuell bestehende Beziehungen aufgrund der niedrigen Fallzahlen oder Ungenauigkeiten in den Angaben der Hausärzte nicht dargestellt werden konnten.

Ein anderes wichtiges Ergebnis betrifft die Leber/Pancreaserkrankungen.

Aus der Literatur ist bekannt, dass Leberkrankheiten eine CEA-erhöhende Wirkung haben. So wies Moore (32) bei 45% der Patienten mit alkoholischer Leberkrankheit erhöhte CEA-Werte (>2,5 ng/ml) nach, jedoch bei keinem der Patienten mit nicht alkoholischer Leberkrankheit. Delwiche (12) fand erhöhte CEA-Werte bei alkoholischer Pancreatitis, und Pompecki (36) entdeckte erhöhte Werte bei 39% der Fälle mit gutartigen Leberkrankheiten, wobei toxische Leberkrankheiten im Zusammenhang mit Alkohol häufiger erhöhte CEA-Werte aufwiesen als entzündliche.

Ein Vergleich dieser Werte mit den Befunden der vorliegenden Untersuchung zeigt Parallelen:

65% der Fälle mit Leber/Pancreaserkrankungen hatten 1976 CEA-Werte über 8 ng/ml. Die allgemein erfassten Leber/Pancreaserkrankungen können aufgrund der 1981

gemachten Angaben zum Alkoholgenuss zum überwiegenden Teil ebenfalls alkoholisch bedingt sein.
In diesen Zusammenhang gehört auch die Feststellung, dass 4 der 22 Toten mit den höchsten CEA-Werten (>12,5 ng/ml) eine Leberzirrhose aufwiesen. Auch bei dem Verstorbenen mit dem höchsten CEA-Wert, dessen Todesursache mit Herzinsuffizienz angegeben wird, könnte eine Leberschädigung vermutet werden, die aufgrund von Herzinsuffizienz nicht toxisch wäre.
Eine einleuchtende Erklärung für die Beziehung des CEA zu Lebererkrankungen ist die Annahme, dass der CEA-Abbau in der Leber stattfindet. Bei Zerstörung von Lebergewebe oder herabgesetzter Leberfunktion muss so der CEA-Spiegel im Blut ansteigen. (32)
Andere Möglichkeiten sind CEA-Sekretion in die Galle oder vermehrte CEA-Bildung in der Leber, die ebenfalls diskutiert werden. (36, 32)
Die CEA-Werte von 1981 zeigen keine so deutliche Beziehung zum Vorliegen einer Leber/Pancreaserkrankung: Nur 54% der Fälle mit Leber/Pancreaserkrankungen haben 1981 einen erhöhten CEA-Wert.
In Parallelität hierzu lässt sich ähnliches in Bezug auf den Alkoholkonsum feststellen:
So zeigen die Probanden mit hohen CEA-Werten zu einem deutlich höheren Prozentsatz vermehrten Alkoholkonsum (>30 g/Tag) als die Probanden mit niedrigen CEA-Werten. Dies gilt nur für die CEA-Werte von 1976, nicht von 1981. Der Zusammenhang des CEA-Spiegels mit Leber/

Pancreaserkrankungen bzw. mit dem Ausmass des Alkoholkonsums ist also eher mit Hilfe der 1976er Untersuchung als mit der 1981er Untersuchung herzustellen.
Über die Gründe dieser unterschiedlichen Ergebnisse können nur Vermutungen angestellt werden. Möglicherweise sind Antigenunterschiede der beiden benutzten Assays dafür verantwortlich. So ist es denkbar, dass das 1981 verwendete Enzymimmunoassay nicht mit der gleichen antigenen Determinanten reagiert wie der Testkit 1976. In diesem Zusammenhang soll festgestellt werden, dass das für den RIA eingesetzte CEA aus Lebermetastasen von Coloncarcinomen isoliert wurde, während das im EIA 1981 eingesetzte CEA aus Coloncarcinomen gewonnen wurde. Doch soll auf die Problematik der unterschiedlichen Methodik später noch eingegangen werden.

Der letzte Ergebnisteil betrifft die Validität der Fragen nach chronischer Bronchitis.
Dieses Thema, das sich mit dem Stellenwert von Fragebogenauswertungen schlechthin beschäftigt, ist für weitere epidemiologische Studien von grossem Wert und soll deswegen im Rahmen dieser Arbeit beschrieben werden.
Die Gegenüberstellung der verschiedenen Angaben zur chronischen Bronchitis erbrachte folgende Ergebnisse:
Der Vergleich der Patientenangaben nach WHO-Standard 1976 und 1981 zeigt eine relativ gute Übereinstimmung von 76%, wobei die zwischen 1976 und 1981 differierenden

Angaben teilweise durch geändertes Rauchverhalten zu erklären sind.

Auch der Vergleich der Patientenangaben zu den WHO-Fragen mit den Patientenangaben über die Arztdiagnose erbringt eine relativ gute Übereinstimmung von 80%.

Demgegenüber zeigt der Vergleich zwischen den Patientenangaben nach WHO-Standard und der tatsächlichen Arztdiagnose ein auffallendes Ergebnis:

Bei den Leichtrauchern ist die Übereinstimmung als sehr gut zu bezeichnen (86%), bei den Rauchern hingegen sind nur 59% der Angaben identisch.

Ein Erklärungsversuch für diesen Sachverhalt wäre folgender:

Die meisten Raucher erkennen ihren "Raucherhusten" als zwangsläufige Konsequenz ihrer Rauchgewohnheit aber nicht als Krankheit an und machen ihren Arzt nicht darauf aufmerksam, der ihnen dann nach allgemeiner Erfahrung vom Rauchen abraten könnte. Dass heisst also, dass die Angaben bei Rauchern zur chronischen Bronchitis kritisch beurteilt werden müssen.

Bei der Gegenüberstellung der Diagnose des Arztes mit der Patientenangabe über die Arztdiagnose zeigt sich zwar insgesamt gesehen eine 71%ige Übereinstimmung, doch fällt bei genauer Betrachtung auf, dass bei 58% der Probanden, die chronische Bronchitis als Arztdiagnose angeben, die wirkliche Arztdiagnose in den Hausarztunterlagen fehlt.

Denkbar ist, dass der Hausarzt das Problem als Neben-

befund erkannt und seinem Patienten die Diagnose einschliesslich der Gründe, die zu dieser Krankheit führten nur unter anderem mitgeteilt hat.
Insgesamt gesehen zeigen diese Ergebnisse, dass die Antworten auf die gestellten Fragen kritisch beurteilt werden müssen, da eine fehlende Übereinstimmung, die bis zu 40% bei den Rauchern beträgt, berücksichtigt werden muss.
Weiterhin kann von diesem Beispiel ausgehend allgemein gefolgert werden, dass Daten aus Fragebögen nicht ohne weiteres übernommen werden können. Es müssen unerwünschte Nebeneffekte mitbedacht werden, die wohl hauptsächlich in der Auffassungsgabe eventuell Verständnisschwierigkeiten des Probanden, vielleicht aber auch in der Art der Fragestellung oder der Einstellung des Probanden zum Ausfüllen eines Fragebogens begründet liegen.

Abschliessend sollen noch die Schwankungen der CEA-Werte, die sich immer wieder in verschiedenen Ergebnissen bei den Untersuchungen 1976 und 1981 niederschlagen, diskutiert werden.
Hierzu ist festzustellen, dass die Werte 1976 und 1981 nach verschiedenen Methoden (Radioimmunoassay und Enzymimmunoassay), in einem Zeitabstand von 5 Jahren von verschiedenen Mitarbeitern des Instituts bestimmt wurden. Die unterschiedliche Methodik kann für die

Schwankungen verantwortlich sein.
Wie schon früher beschrieben, ist die Sensibilität des Enzymimmunoassays im unteren Bereich im Vergleich zum Radioimmunoassay noch mit Mängeln behaftet. Da ein Grossteil der Werte 1981 gerade in diesen unteren Wertebereich fiel, könnte ein Teil der Schwankungen der CEA-Werte hierdurch erklärt werden.
Auch sind intraindividuelle Schwankungen des CEA-Wertes in dem Zeitraum von 5 Jahren, der zwischen den beiden Blutentnahmen lag, durchaus möglich, wie z.B. Schlipköter (39) angibt, der bei der Überprüfung eines Kollektivs im Jahresabstand besonders bei den niedrigen Werten Veränderungen fand.
Auch Cullen (11) gibt derartige Schwankungen der CEA-Werte an: Nachdem er 1969 CEA-Bestimmungen bei 2372 Personen durchgeführt hatte, stellte er bei den Personen mit erhöhten CEA-Werten in Abständen von 3 und 2 Jahren Nachuntersuchungen an und fand bei 50% dieser Personengruppe keine erhöhten Werte mehr. Bei den Nicht- und Exrauchern betrug der Anteil der erhöhten Werte sogar nur noch 30%.
Man muss also davon ausgehen, dass die CEA-Werte in grösseren Zeiträumen durchaus nicht stabil bleiben. Allerdings erklärt dieser Tatbestand nicht vollständig, warum Beziehungen des CEA-Wertes beispielsweise zu Leber/Pancreaserkrankungen oder dem Alkoholkonsum mit den 1976er Werten herzustellen sind und mit den 1981er Werten nicht.

Dies ist nur dadurch erklärbar, dass das CEA kein einziges Antigen, sondern eine Gruppe kreuzreagierender Antigene ist, wie Constanza (10) feststellte.
So ist es möglich, dass die beiden Bestimmungen auf verschiedenen Antigenen basierten.
Eventuell ist also das 1981 benutzte Enzymimmunoassay kein Indikator für Leber/Pancreaserkrankungen.

Bevor Entstehung, Zusammensetzung, Wirkungsweise und Abbau des CEA im Stoffwechsel nicht genau bekannt sind, ist eine über die Beschreibung der hier gewonnenen Ergebnisse hinausgehende Analyse noch nicht möglich.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit stellt die Ergebnisse der CEA-Nachuntersuchung Köln vor, die als 5-Jahres-Follow up der CEA-Untersuchung 1976 konzipiert war. Der Wert des CEA-Assays im Auffinden von Malignomen, die Beziehung des CEA-Serumspiegels zu anderen Erkrankungen und weiteren Faktoren sollte untersucht und die Ergebnisse von Cullen (11) überprüft werden.

Folgende Punkte sollen zusammenfassend herausgestellt werden:

1. Die Hauptaussage der Cullen-Studie konnte nicht nachvollzogen werden: In der Probandengruppe mit hohen CEA-Werten starben und erkrankten nicht signifikant mehr Probanden an Krebs als in einer nach Rauchen, Bronchitis und Beruf gepaarten Gruppe mit niedrigen CEA-Werten.
2. Der Vergleich der CEA-Werte 1976 und 1981 ergab starke intraindividuelle Schwankungen besonders bei den Probanden mit 1976 hohen Werten.
3. Die Bedeutung des CEA-Spiegels für weitere gutartige Erkrankungen konnte nicht für alle bis heute bekannten CEA-assoziierten Erkrankungen klargestellt werden: Nur die Beziehung des CEA-Serumspiegels zu Leber/Pancreaserkrankungen ist mit Hilfe der CEA-Werte 1976 als signifikant zu bezeichnen, was für die Werte von 1981 nicht gilt.

4. Die Beeinflussbarkeit des CEA-Serumspiegels durch das Rauchverhalten konnte eindeutig sowohl mit den CEA-Werten von 1976 als auch mit denen von 1981 gezeigt werden. So weist die Probandengruppe, die zwischen 1976 und 1981 das Rauchen aufgab, vermehrt einen Abfall der CEA-Werte zu niedrigen Werten auf.
5. Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen CEA-Serumspiegel und chronischer Bronchitis ergab mit den CEA-Werten 1976 eine signifikante Beziehung. Eine Veränderung des CEA-Wertes 1981 stimmt aber nicht mit Änderungen der Angaben über das Vorliegen einer chronischen Bronchitis überein. Doch zeigt die Probandengruppe, die 1976 hohe CEA-Werte aber keine chronische Bronchitis aufwies, 1981 vermehrt das Auftreten einer chronischen Bronchitis.
6. Die CEA-Werte von 1976 korrelieren deutlich mit dem Ausmass des Alkoholkonsums von 1981, die 1981 bestimmten Werte jedoch nicht.
7. Die Untersuchung der Validität der nach WHO-Standard erfragten chronischen Bronchitis ergab eine 80%ige Übereinstimmung zwischen den verschiedenen Arzt- und Patientenangaben. Bei den Rauchern sind jedoch nur in 59% der Fälle Hausarztdiagnose und Patientenangaben identisch. Auch beim Vergleich der Angaben der Patienten über die Diagnose ihres Arztes mit der tatsächlichen Arztdiagnose fallen

Differenzen auf: So gibt der Hausarzt bei 58% der Probanden, die chronische Bronchitis als Arztdiagnose angeben, keine solche Diagnose an.

6. ANHANG

Struktur der CEA-Werte in Köln 1976

	Beamte und Angestellte	Arbeiter	sonstige	Summe
CEA-Wert niedrig	45,1% (341)	26% (196)	29% (219)	756
CEA-Wert hoch	25,3% (34)	26,9% (36)	47,7% (64)	134

Tabelle 1: Hohe und niedrige CEA-Werte in Abhängigkeit vom Beruf

	ohne chronische Bronchitis	mit chronischer Bronchitis	Summe
CEA-Wert niedrig	90,1% (551)	9,9% (60)	611
CEA-Wert hoch	61% (17)	39% (11)	28

Tabelle 2: Hohe und niedrige CEA-Werte in Abhängigkeit von chronischer Bronchitis bei Nichtrauchern bzw. Leichtrauchern

Anmerkung: CEA-Wert niedrig = CEA ≤ 1 ng/ml

CEA-Wert hoch = CEA > 8 ng/ml

	ohne chronische Bronchitis	mit chronischer Bronchitis	Summe
CEA-Wert niedrig	69% (100)	31% (44)	144
CEA-Wert hoch	66% (7o)	34% (36)	106

Tabelle 3: Hohe und niedrige CEA-Werte in Abhängigkeit von chronischer Bronchitis bei Rauchern

---

	Nieraucher	frühere Raucher	leichte Raucher	Raucher	Summe
CEA-Wert niedrig	18,5% (140)	48,1% (363)	14,3% (108)	19,1% (144)	755
CEA-Wert hoch	3,7% (5)	8,2% (11)	9% (12)	79,1% (106)	134

Tabelle 4: Hohe und niedrige CEA-Werte in Abhängigkeit vom Rauchverhalten

3,0% 4 von 133 mit CEA = 1 ng/ml

52 - 56 Jahre

3,8% 5 von 133 mit CEA = 8 ng/ml

dieser Unterschied ist nicht signifikant
(Chiquadrat-Test nach Mc-Nemar)

Tabelle 5: Follow-up 1976 - 1981 : Verteilung der an Krebs Verstorbenen

---

50 - 54 Jahre	1,14%	20 von 1724
55 - 60 Jahre	2,16%	37 von 1724

Tabelle 6: Allgemeine 5-Jahressterblichkeit an Krebs 1975-1980 der Kölner Männer (Daten nach Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik)

Tabelle 7 : Verstorbenen Probanden

Pat. Nr.	Todesursache	Todes-jahr	Todesursache erfahren durch	CEA	Rauchverhalten	Bronchitis
2 140	Magenca	1980	Hausarzt, FB	0	Exraucher	nein
21 253	Adenoca Lungenca	1980	---	0	Raucher	nein
25 233	Pancreasca	1980	Ehefrau, FB	0	Raucher	ja
12 67	Lungenca	1978	Nachbarn	0,1	Raucher	nein
24 3	Herzinfarkt	1977	Ehefrau, tel.	0,2	Raucher	ja
25 267	Herzinfarkt	1979	Hausarzt, tel.	0,3	Raucher	nein
20 57	Tabletten-selbstmord	1976	---	0,8	Raucher	ja
1 207	Lungenca	1976	Ehefrau, tel.	8	Exraucher	nein
14 95	Kehlkopfca	1980	Heimleiter, FB	8,9	Raucher	ja
4 114	Kreislauf-versagen	1979	Hausarzt, FB Ehefrau, FB	9,3	Leicht-raucher	nein
17 163	Herzinfarkt	1980	Hausarzt, tel.	9,3	Raucher	nein
21 53	Herzversagen	1979	Ehefrau	10,1	Raucher	nein
8 194	Bronchialca	1980	Hausarzt, FB	10,2	Raucher	nein
18 246	Freitod durch Erhängen Hirntumor?	1979	Hausarzt, FB Ehefrau oder Nachbarn, FB	11,3	Raucher	nein
24 92	Magenca	1976	Hausarzt, FB	11,3	Raucher	nein
17 157	Tabletten-selbstmord	1980	Hausarzt, tel.	11,5	Leicht-raucher	nein
23 136	Magenca	1976	Hausarzt, FB	12,5	Leicht-raucher	ja
13 161	Leberzirrhose Herz-Kreis-lauf	1980	Hausarzt, tel.	12,7	Leicht-raucher	ja
24 203	Leberzirrhose Herz-Kreis-lauf	1977	Hausarzt, FB	13,9	Raucher	ja
6 110	Leberzirrhose	1979	Hausarzt, FB	22,1	Raucher	nein
24 51	Leberzirrhose	1978	Ehefrau, Brief	22,7	Raucher	nein
14 78	Herzinsuffi-zienz	1977	Hausarzt, tel.	33,3	Raucher	ja

FB = Angaben aus Fragebogen
tel.= telefonische Angaben

Pat. Nr.	CEA 1976	CEA 1981	Diagnose
11 99	8,9	3,9	Schilddrüsenca Diagnose Dezember 1980
15 61	9,0	-	Magenca Operation Oktober 1980
18 143	14,5	9,7	adenoides Plattenepithelca Diagnose April 1981

Tabelle 8: Akut krebskranke Probanden

	1981		
	CEA ≤ 5 ng/ml	CEA > 5 ng/ml	Summe
CEA ≤ 5 ng/ml	78 (78%)	22 (22%)	100
CEA > 5 ng/ml	44 (47%)	50 (53%)	94
Summe	122	72	

76

belle 9: Veränderung der CEA-Werte 1976 bis 1981

	höchstens Leichtraucher 1976		mehr als 10 Zigaretten täglich 1976	
höchstens Leichtraucher 1981	38	(77,6%)	17	(9,3%)
mehr als 10 Zigaretten tägl. 1981	5	(10,2%)	142	(77,6%)
76-81 Rauchen aufgegeben	6	(12,2%)	24	(13,1%)

Tabelle 10: Veränderung des Rauchverhaltens 1976-1981

	I. bis 10 Zig tägl.		II. mehr als 10 Zig tägl.		III. Exrauch 1976-81	
CEA ≤ 5ng/ml 1981	9	(39%)	28	(45%)	7	(78%
CEA > 5ng/ml 1981	14	(61%)	34	(55%)	2	(22%

I-III signifikant

Tabelle 11: Veränderungen des CEA-Wertes in Bezug auf das Rauchverhalten bei Probanden mit 1976 erhöhtem CEA-Wert

		1976 niedrig	hoch
	niedrig	78 (78%)	44 (47%)
1981			
	hoch	22 (22%)	50 (53%)

Tabelle 12: Verteilung der CEA-Werte 1976 und 1981

Veränderungen des CEA-Wertes in Bezug auf chronische Bronchitis

		1976 niedrig	hoch
	niedrig	13 (81,3%)	3 (30%)
1981			
	hoch	3 (18,7%)	7 (70%)

Tabelle 13: CEA-Werte bei Probanden, die 1976 eine chronische Bronchitis hatten, 1981 aber keine

---

		1976 niedrig	hoch
	niedrig	6 (85,7%)	8 (53,3%)
1981			
	hoch	1 (14,3%)	7 (46,7%)

Tabelle 14: CEA-Werte bei Probanden, die 1976 keine chronische Bronchitis hatten, aber 1981

	Bronchitis 81 nein	ja
niedrig	70 (90%)	8 (10%)
CEA 76 hoch	57 (78%)	16 (22%)

Tabelle 15: Chronische Bronchitis 1981 in Bezug auf CEA 1976 bei Probanden, die 1976 keine chronische Bronchitis hatten

---

	Bronchitis 81 nein	ja
niedrig	19 (44%)	24 (56%)
CEA 76 hoch	13 (35%)	24 (65%)

Tabelle 16: Chronische Bronchitis 1981 in Bezug auf CEA 1976 bei Probanden, die 1976 eine chronische Bronchitis hatten

Krankheit	Fälle
Malignom	3 (2)
Chronische Bronchitis	47 (39)
Emphysem	35 (31)
Bronchiektasien	2 (2)
Asthma bronchiale	5 (5)
Lungen-Tbc	4 (2)
Pneumonie	9 (8)
Chronische Gastritis	28 (22)
Ulcusleiden	34 (32)
Ulcus ventriculi, duodeni	30 (28)
Zustand nach Magenresektion	16 (15)
Morbus Crohn	1 (1)
Colitis ulcerosa	0 (0)
Diverticulitis	1 (1)
Benigne Tumoren	12 (10)
Chronische Pancreatitis	3 (0)
Pancreasinsuffizienz	0 (0)
Diabetes mellitus	18 (13)
Akute Hepatitis	5 (4)
Fettleber	39 (31)
Chronische Hepatitis	12 (7)
Chronische Hepatitis, aggressiv, persitierend	8 (3)
Leberzirrhose	2 (1)
Chronische Niereninsuffizienz	4 (4)
Nephrotisches Syndrom	1 (1)
Nierensteine	13 (11)
Chronische Prostatitis	4 (2)
Prostatahyperthrophie	18 (5)
Leber-Pancreaserkrankung durch Infektion	5 (3)
Leber-Pancreaserkrankung durch Alkohol	30 (22)
Leber-Pancreaserkrankung durch Vergiftung	2 (2)
Herzinsuffizienz	3 (3)

Zahlenangaben in Klammern bedeuten: Blutprobe 1981 des Probanden vorhanden

Tabelle 17 a: Liste der vorkommenden Krankheiten

Krankheit	Fälle
Chronische Bronchitis	47 (39)
Fettleber	39 (31)
Emphysem	35 (31)
Ulcusleiden	34 (32)
Ulcus ventriculi, duodeni	30 (28)
Leber-Pancreaserkrankung durch Alkohol	30 (22)
Chronische Gastritis	28 (22)
Prostatahyperthrophie	18 (15)
Diabetes mellitus	18 (13)
Zustand nach Magenresektion	16 (15)
Nierensteine	13 (11)
Benigne Tumoren	12 (10)
Chronische Hepatitis	12 (7)
Pneumonie	9 (8)
Chronische Hepatitis, aggressiv, persistierend	8 (3)
Asthma bronchiale	5 (5)
Akute Hepatitis	5 (4)
Leber-Pancreaserkrankung durch Infektion	5 (3)
Chronische Niereninsuffizienz	4 (4)
Lungen-Tbc	4 (2)
Chronische Prostatitis	4 (2)
Herzinsuffizienz	3 (3)
Malignom	3 (2)
Chronische Pancreatitis	3 (0)
Bronchiektasien	2 (2)
Leber-Pancreaserkrankung durch Vergiftung	2 (2)
Leberzirrhose	2 (1)
Nephrotisches Syndrom	1 (1)
Morbus Crohn	1 (1)
Diverticulitis	1 (1)
Colitis ulcerosa	0 (0)
Pancreasinsuffizienz	0 (0)

Zahlenangaben in Klammern bedeuten: Blutprobe 1981 des Probanden vorhanden

Tabelle 17 b: Liste der vorkommenden Krankheiten nach Häufigkeit geordnet

BrL (Bronchien oder Lunge)	Chronische Bronchitis
	Emphysem
	Bronchiektasien
	Lungen-Tbc
MagDa (Magen oder Darm)	Chronische Gastritis
	Ulcusleiden
	Ulcus ventriculi, duodeni
LebPa (Leber oder Pancreas)	Diabetes mellitus
	Akute Hepatitis
	Fettleber
	Chronische Hepatitis
	Chronische Hepatitis, aggr., persistierend
	Leberzirrhose
	Leber-Pancreaserkr. durch Infektion
	Leber-Pancreaserkr. durch Alkohol
	Leber-Pancreaserkr. durch Vergiftung
NieBla (Niere oder Blase)	Chronische Niereninsuffizienz
	Nephrotisches Syndrom
	Nierensteine
	Chronische Prostatitis
	Prostatahyperthrophie

Tabelle 18: Vorkommende Krankheiten zusammengefasst in Gruppen

Tabelle 19: Verteilung hoher und niedriger CEA-Werte auf verschiede Krankheitsgruppen

	ohne Krankheit	nur BrL	nur MagDa	nur LebPa	nur NieBla	LebPa +1	BrL+1 NLebPa
CEA 76 niedrig	30	9	11	7	7	9	4
	57%	43%	65%	35%	78%	39%	31%
CEA 76 hoch	23	12	6	13	2	14	9
	43%	57%	35%	65%	22%	61%	69%
Summe	53	21	17	20	9	23	13

Tabelle 19 a

	ohne Krankheit	nur BrL	nur MagDa	nur LebPa	nur NieBla	LebPa +1	BrL+1 NLebPa
CEA 81 niedrig	30	8	11	6	6	16	6
	61%	50%	69%	46%	67%	76%	50%
CEA 81 hoch	19	8	5	7	3	5	6
	39%	50%	31%	54%	33%	24%	50%
Summe	49	16	16	13	9	21	12

Tabelle 19 b

	ohne Krankheit	nur BrL	nur MagDa	nur LebPa	nur NieBla	LebPa +1	BrL+1 NLebPa
CEA 81 niedrig / CEA 76 niedrig	21 (43%)	3 (19%)	9 (56%)	4 (31%)	5 (56%)	8 (38%)	2 (17%)
CEA 81 niedrig / CEA 76 hoch	9 (18%)	5 (31%)	2 (13%)	2 (15%)	1 (11%)	8 (38%)	4 (33%)
CEA 81 hoch / CEA 76 niedrig	7 (14%)	2 (13%)	1 (6%)	1 (8%)	2 (22%)	1 (5%)	1 (8%)
CEA 81 hoch / CEA 76 hoch	12 (25%)	6 (37%)	4 (25%)	6 (46%)	1 (11%)	4 (19%)	5 (42%)
Summe	49	16	16	13	9	21	12

Tabelle 19 c

Anmerkung: LebPa+1 = Leber-Pancreaserkrankung und eine andere Erkrankung

BrL+1 NLebPa = Bronchien-Lungenerkrankung und eine andere Erkrankung, ausser einer Leber-Pancreaser-krankung

CEA 76	kein Alkohol	bis 30g /Tag	30-50g /Tag	mehr als 50g/Tag
niedrig	46 (38%)	35 (29%)	30 (25%)	11 (9%)
hoch	27 (25%)	32 (29%)	30 (28%)	20 (18%)

Tabelle 20: Beziehung des CEA-Wertes 1976 zum Alkoholkonsum 1981

CEA 81	kein Alkohol	bis 30g /Tag	30-50g /Tag	mehr als 50g/Tag
niedrig	34 (28%)	40 (33%)	31 (25%)	17 (14%)
hoch	21 (30%)	21 (30%)	17 (24%)	12 (17%)

Tabelle 21: Beziehung des CEA-Wertes 1981 zum Alkoholkonsum 1981

CEA 76	1 Monat	1-6 Monate	6 Monate
niedrig	34 (28%)	56 (46%)	32 (26%)
hoch	36 (33%)	42 (38%)	32 (29%)

Tabelle 22: Abhängigkeit des CEA-Wertes 1976 von den Zeiträumen zwischen einzelnen Arztbesuchen

---

Zur Validität der Fragen nach chronischer Bronchitis

1. chr Br 76 WHO : chronische Bronchitis 1976 nach WHO-Definition
2. chr Br 81 WHO : chronische Bronchitis 1981 nach WHO-Definition
3. chr Br 81 APat : der Patient gibt an, sein Arzt habe eine chronische Bronchitis festgestellt
4. chr Br 81 Arzt : chronische Bronchitis nach Arztdiagnose

---

chr Br 81 WHO	chr Br 76 WHO: nein	chr Br 76 WHO: ja
nein	127 (80%)	32 (20%)
ja	24 (33%)	48 (67%)

Tabelle 23: Vergleich chr Br 76 WHO mit chr Br 81 WHO

		chr Br 81 APat	
		nein	ja
chr Br 81 WHO	nein	142 (89%)	17 (11%)
	ja	28 (40%)	42 (60%)

12% falsch positiv
7% falsch negativ
80% korrekt

Tabelle 24: Vergleich chr Br 81 APat mit chr Br 81 WHO

		chr Br 81 Arzt	
		nein	ja
chr Br 81 WHO	nein	50 (88%)	7 (12%)
	ja	3 (25%)	9 (75%)

4% falsch positiv
10% falsch negativ
86% korrekt

Tabelle 25: Vergleich chr Br Arzt mit chr Br 81 WHO bei Probanden, die höchstens leicht rauchen(bis 10 Zigaretten täglich)

		chr Br 81 Arzt	
		nein	ja
chr Br 81 WHO	nein	54 (78%)	15 (22%)
	ja	32 (70%)	14 (30%)

27% falsch positiv
13% falsch negativ
59% korrekt

Tabelle 26: Vergleich chr Br 81 Arzt mit chr Br 81 WHO, bei Rauchern, die mehr als 10 Zigaretten täglich rauchen

		chr Br 81 Arzt	
		nein	ja
chr Br 81 APat	nein	109 (81%)	26 (19%)
	ja	28 (58%)	20 (42%)

15 % falsch positiv
14% falsch negativ
71% korrekt

Tabelle 27: Vergleibh chr Br 81 Arzt mit chr Br 81 APat

Bild 1: Häufigkeitsverteilung der CEA-Werte 1976

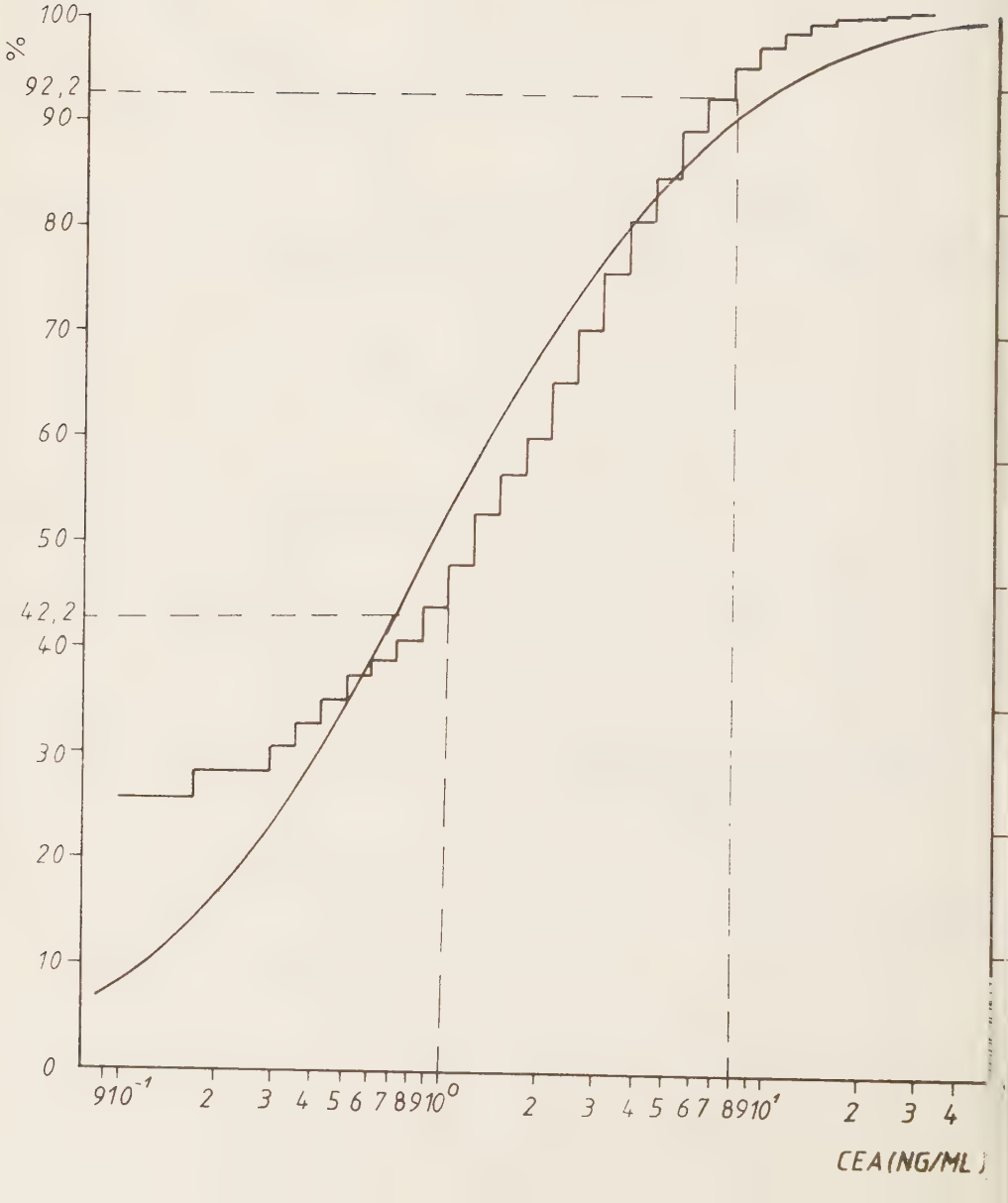


Bild 2: Verteilung der CEA-Werte in den beiden Gruppen 1976

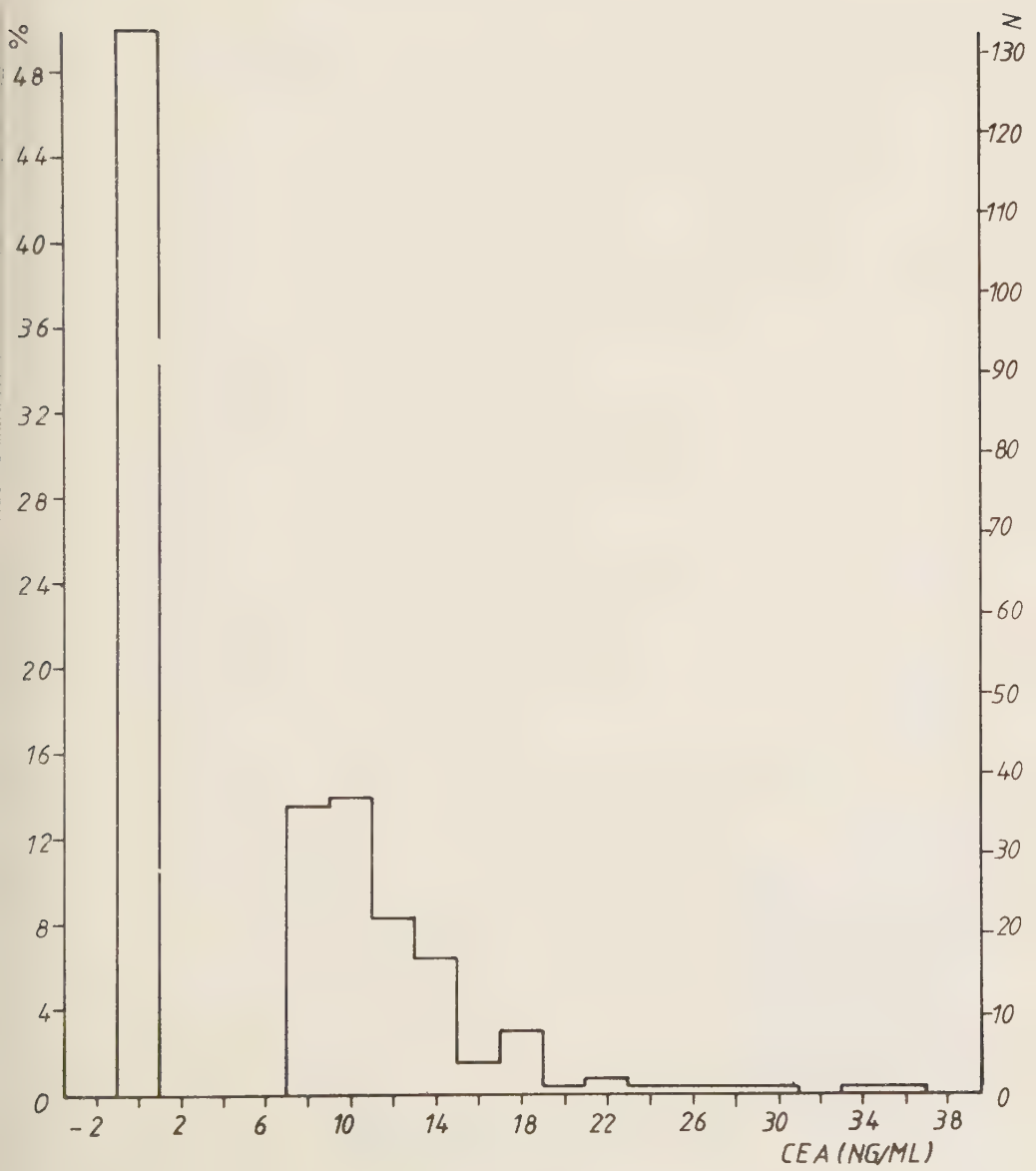


Bild 3: Häufigkeitsverteilung der CEA-Werte 1981

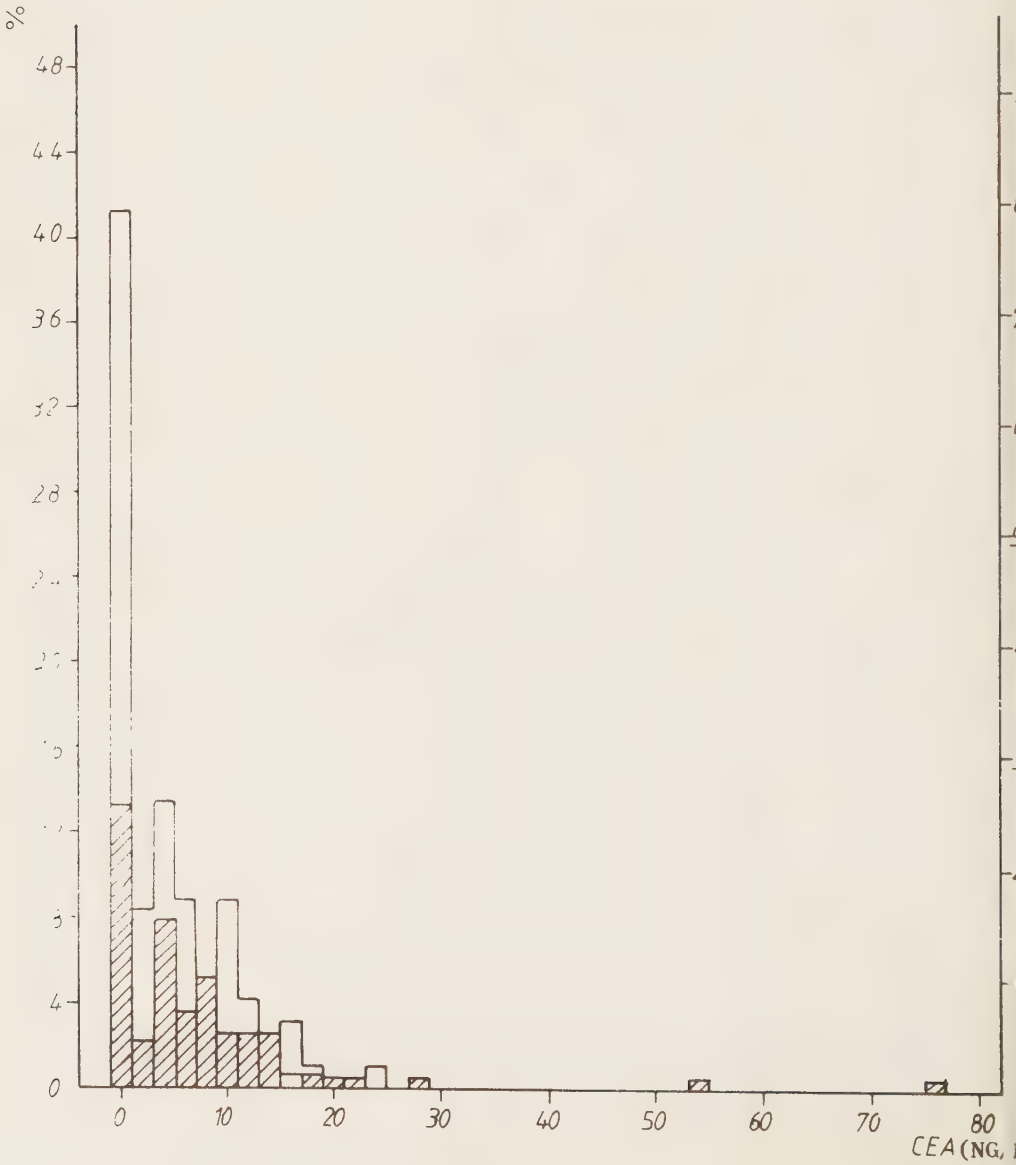
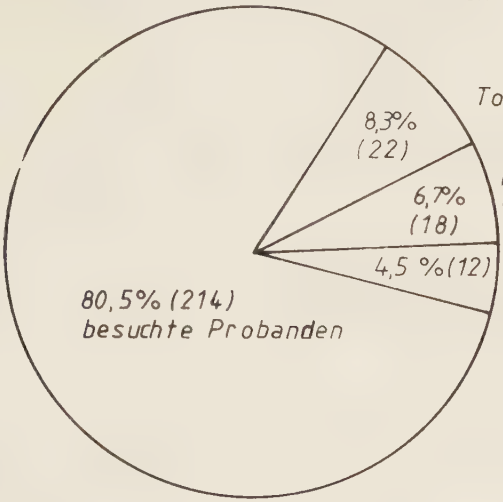


Bild 4: **Organisationsablauf der Studie Köln 81**

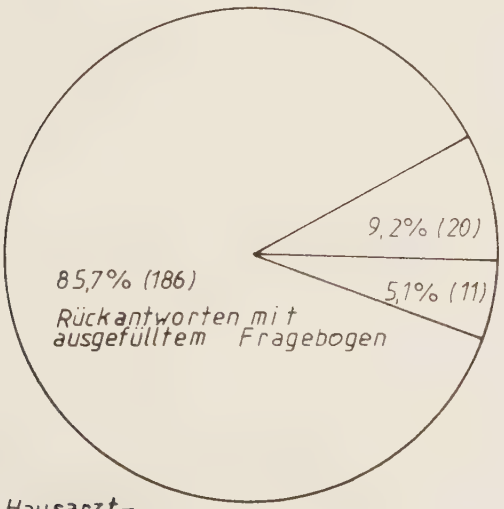
März 81 – April 81 *Anschreiben und Besuch der 266 Probanden*



85,7% (209) Blutproben
95,1% (232) Patientenfragebögen
88,9% (217) Einverständniserklärungen mit Entbindung des Hausarztes von der Schweigepflicht

% von 244 Lebenden

Juni 81 – Dezember 81 *mehrmaliges (bis 4 Mal) Anschreiben der 217 Hausärzte*



76,2% (186) Hausarzt-fragebögen

Fragebogen Köln-Nachuntersuchung

Prob.-Nr. [ ][ ][ ][ ][ ][ ]

01 Wie oft waren Sie im Laufe des letzten Jahres erkältet? ...mal gar nicht [ ][ ]

hier nich ausfülle

02 Husten Sie, ohne erkältet zu sein, häufig morgens gleich nach dem Aufstehen?
ja [ ] nein [ ] [ ]

03 Husten Sie, ohne erkältet zu sein, häufig tagsüber bzw. nachts? ja [ ] nein [ ] [ ]

04 Wenn Sie husten, ohne erkältet zu sein, haben Sie bei diesem Husten Auswurf?
ja [ ] nein [ ] [ ]

05 Besteht dieser Husten während eines Jahres länger als 3 Monate? ja [ ] nein [ ] [ ]

06 Leiden Sie unter diesem Husten schon länger als 2 Jahre? ja [ ] nein [ ] [ ]

07 Wurde bei Ihnen in den letzten 3 Jahren eine Röntgenuntersuchung des Magens, des Darmes oder der Nieren gemacht? [ ]

ja, des Magens [ ] ja, des Darmes [ ] [ ]

ja, der Nieren [ ] nein, keine [ ] [ ]

08 In welchen Zeitabständen suchen Sie üblicherweise einen Arzt auf? [ ][ ]

alle...Jahre alle...Monate alle... Wochen [ ]

09 Wann haben Sie zuletzt einen Arzt aufgesucht?

vor.....

10 Welche der folgenden Erkrankungen bestehen bei Ihnen gegenwärtig nach ärztlicher Diagnose?

chronische Bronchitis ☐ Silikose ☐

Lungen-Tuberkulose ☐ Colitis ulcerosa bzw. Morbus Crohn ☐

andere Magen-Darmerkrankung ☐ Herzerkrankung ☐

Gelenkrheuma ☐ Nierenerkrankung ☐

keine ☐

11 Besteht bzw. bestand bei Ihnen eine bösartige Erkrankung? ja ☐ nein ☐

12 Sind Sie Raucher, und wenn ja: Seit wann?

ja, seit 19... nein ☐

13 Wenn Sie Raucher sind:
Was und wieviel rauchen Sie durchschnittlich?
Zigaretten ..... Stück tägl.
Zigarren ..... Stück tägl.
Pfeifentabak..... Gramm wöchentl.

14 Wenn Sie jetzt Nichtraucher sind:
Haben Sie früher geraucht und wenn ja: Wie lange?
ja, von 19...(Jahr) bis .....(Monat) 19....
nein

15 Wenn Sie früher Raucher waren:
Was und wieviel haben Sie damals geraucht?
Zigaretten ..... Stück tägl.
Zigarren ..... Stück tägl.
Pfeifentabak..... Gramm wöchentl.

hier bitte nichts ausfüllen!

16 Wird in Ihrem Haushalt geraucht?

ja ☐ nein ☐

17 Wird an Ihrem Arbeitsplatz geraucht?

ja ☐ nein ☐

18 Wie oft wöchentlich halten Sie sich abends in Gesellschaft von Rauchern auf?

.....mal

19 Was und wieviel trinken Sie üblicherweise zu den Mahlzeiten?

Bier....ltr. Wein.....Gläser

Alkoholfreies....Gläser... nichts ☐

20 Was und wieviel trinken Sie außerdem täglich?

Bier....ltr. Wein.....Gläser

Hochprozentige Getränke(Klare etc).....Gläser

21 Als was arbeiteten Sie im März 1976?

.....

22 Als was arbeiten Sie jetzt?.....

23 Heizen Sie in Ihrer Wohnung mit Kohle?

ja ☐ nein ☐

hier bitte nichts ausfüllen!

FRAGEBOGEN Köln-Nachuntersuchung (Ärzte)

1. Seit wann ist der obengenannte Patient in Ihrer Behandlung? 19..... □□

2. Wann hat er Sie zuletzt aufgesucht?

Monat.... Jahr..... □□

3. Besteht oder bestand bei Ihrem Patienten ein Malignom? ja □

Verdacht □

nein □

Wenn JA :

3.1. Wann wurde es diagnostiziert? Monat.... Jahr..... □□

3.2. Wie lautet die genaue Diagnose?

..... □

3.3. TNM-Klassifizierung (falls bekannt)

..... □□□

bitte freilassen

bitte freilassen

3.4. Behandlung	ja	nein	Jahr
Operation	☐	☐	19.....
Bestrahlung	☐	☐	19.....
Chemotherapie	☐	☐	19.....

3.5. Jetziger Status	ja	nein
Tumorfrei	☐	☐
Metastasen	☐	☐
Rezidive	☐	☐

4. Bestehen oder bestanden bei Ihrem Patienten in den letzten 10 Jahren eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen / Zustände?

	ja	im Jahr bzw. seit	nein
4.1. Chronische Bronchitis	☐	19.....	☐
4.2. Emphysem	☐	19.....	☐
4.3. Bronchiektasen	☐	19.....	☐
4.4. Asthma bronchiale	☐	19.....	☐
4.5. Lungentbc	☐	19.....	☐
4.6. Pneumonie	☐	19.....	☐
4.7. Chronische Gastritis	☐	19.....	☐
.8. Ulcusleiden	☐	19.....	☐
ventriculi	☐		
duodeni	☐		

		ja	im Jahr bzw. seit	nein	bitte freilassen
4.9.	Zustand nach Magenresektion	☐	19.....	☐	
4.10.	Morbus Crohn	☐	19.....	☐	
4.11.	Colitis ulcerosa	☐	19.....	☐	
4.12.	Divertikulitis	☐	19.....	☐	
4.13.	Benigne Tumoren	☐	19.....	☐	
4.14.	Chron. Pankreatitis	☐	19.....	☐	
4.15.	Pankreasinsuffizienz	☐	19.....	☐	
4.16.	Diabetes mellitus	☐	19.....	☐	
4.17.	Akute Hepatitis	☐	19.....	☐	
4.18.	Fettleber	☐	19.....	☐	
4.19.	Chron. Hepatitis	☐	19.....	☐	
	aggressiv	☐			
	persistierend	☐			
4.20.	Leberzirrhose	☐	19.....	☐	
4.21.	Chron. Niereninsuffizienz	☐	19.....	☐	
4.22	Nephrotisches Syndrom	☐	19.....	☐	
4.23.	Nierensteinleiden	☐	19.....	☐	
4.24.	Chron. Prostatitis	☐	19.....	☐	
4.25.	Prostatahypertrophie	☐	19.....	☐	

bitte frei-lassen

Falls eine Erkrankung der Leber oder des Pankreas besteht / bestand :
Welches ist die ursächliche Noxe?

	ja	Verdacht	nein	
Infektion	☐	☐	☐	☐
Alkohol	☐	☐	☐	☐
Vergiftung	☐	☐	☐	☐

6. Welche oben nicht aufgeführten Erkrankungen liegen / lagen bei Ihrem Patienten vor? Geben Sie bitte auch größere Operationen an.

	im Jahre bzw. seit	
.....19.....	☐☐☐	
.....19.....	☐☐☐	
.....19.....	☐☐☐	
.....19.....	☐☐☐	
.....19.....	☐☐☐	

Bemerkungen :

Med. Institut für Umwelthygiene an der Universität Düsseldorf

Med. Institut für Umwelthygiene an der Universität Düsseldorf
4000 Düsseldorf 1 · Postfach 5634

Direktor: Prof. Dr. med. H.-W. Schlipköter

4000 Düsseldorf 1, den 25. Mai 81 Bg/Bs

Gurlittstraße 53 · Fernruf (02 11) 34 50 61-66

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte
an Frau Dr. Baginski, obige Tel.-Nr.

Sehr geehrte Frau Kollegin!
Sehr geehrter Herr Kollege!

Seit einigen Jahren führt unser Institut im Auftrag des Ministers für Arbeit, Gesundheit und Soziales Untersuchungen über den Gesundheitszustand von Stadtbewohnern durch.
In Köln wurden 1976 alle männlichen Einwohner des Geburtsjahres 1925 zu einer solchen Untersuchung gebeten. Auch Ihr obengenannter Patient hat daran teilgenommen. Wir wiederholen einen Teil dieser Untersuchungen mit dem Ziel, Aussagen über die prognostische Bedeutung des carcino-embryonalen Antigens (CEA) machen zu können.
Um diese Aussagen zu ermöglichen, möchte ich Sie herzlich um Ihre Mitarbeit bitten, beiliegenden Fragebogen auszufüllen und an uns zurückzuschicken. Die Entbindung von der ärztlichen Schweigepflicht liegt diesem Schreiben bei.

Die Daten werden nur zur wissenschaftlichen Auswertung herangezogen. Nach Abschluß der Laboruntersuchungen werden wir Ihnen die CEA-Werte Ihres Patienten mitteilen.

Mit vielem Dank für Ihre Mühe
und freundlichen Grüßen

(Prof. Dr. med. H.-W. Schlipköter)

Anlage

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALEXANDER, J.C., N.A. SILVERMAN and P.B. CHRETIEN: Effect of Age and Cigarette Smoking on Carcinoembryonic Antigen Levels. J. American Medical Association, 235 (1976), 139.

2. ARNAUD, J.P., C. KOEHL, M. ADLOFF: Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Diagnosis and Prognosis of Colorectal Carcinoma. Dis. Colon Rectum, 23 (1980), 141.

3. BANJO, C., P. GOLD, C.W. GEHRKE, S.O. FREEDMAN and J. KRUPEY: Preparation and Isolation of Immunologically Active Glycopeptides from Carcinoembryonic Antigen (CEA). Int. J. Cancer, 13 (1972), 151.

4. BANJO, C., P. GOLD, S.O. FREEDMAN and J. KRUPEY: Immunologically Active Heterosaccharides of the Carcinoembryonic Antigen of Human Digestive System. Nature (New Biology), 238 (1972), 183.

5. BIVINS, B.A., W.R. MEEKER, W.O. GRIFFEN: Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels and Tumor Histology in Colon Cancer. J. Surg. Res., 18 (1975), 257.

6. BLAKE, K.E., M.H. DALBOW, J.P. CONCANNON, S.E. HODGSON, G.J. BRODMERKEL, A.H. PANAHANDEH, K. ZIMMERMANN and J.J. HEADINGS: Clinical Significance of the Preoperative Plasma Carcinoembryonic Antigen (CEA) Level in Patients with Carcinoma of the Large Bowel.
Dis. Colon Rectum, 1 (1982), 24.

7. BOOTH, S.N., J.P. LEONHARD and P.W. DYKES:
Serum Carcinoembryonic Antigen in Clinical Disorders.
Gut, 14 (1973), 794.

8. BURTIN, P., E. MARTIN, M.C. SABINE and S. von KLEIST:
Immunological Study of Polyps of the Colon.
J. Nat. Cancer Inst., 48 (1972), 25.

9. CONCANNON, J.P., M.H. DALBOW and J.C. FRICH:
Carcinoembryonic Antigen (CEA): Plasmalevels in Untreated Cancer Patients and Patients with Metastatic Disease.
Radiology, 108 (1973), 191

10. CONSTANZA, M.E., S. DAS, L. NATHANSON, A. RUDE and R.S. SCHWARTZ:
Carcinoembryonic Antigen: Report of a Screening Study.
Cancer, 33 (1974), 583.

11. CULLEN, K.J., D.P. STEVENS, M.A. FROST and I.R. MacKAY: Carcinoembryonic Antigen (CEA), Smoking, and Cancer in a Longitudinal Population Study. Austr. New Zeel. J. Med., 6 (1976), 279.

12. DELWICHE, R., N. ZAMCHECK and N. MARCON: Carcinoembryonic Antigen in Pancreatitis. Cancer, 31 (1973), 328.

13. DENK, H., G. TAPPEINER, R. ECKERSTORFER and J.H.HOLZNER: Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Gastro-intestinal and Extraintestinal Tumors and Its Relationship to Tumorcell Differentiation. Int. J. Cancer, 10 (1972), 262.

14. DHAR, P., T. MOORE, N. ZAMCHECK and H.Z. KUPCHIK: Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Colonic Cancer. J. Amer. Med. Ass., 221 (1972), 31.

15. EGAN, M.C., J.T. LAUTENSCHLEGER, J.E. COLIGAN and C.W. TODD: Radioimmunoassay of Carcinoembryonic Antigen. Immunochemistry, 9 (1972), 289.

16. FA. ABBOTT: Cancer Diagnostics Newsletter. 1 (1981).

17. GOLD, P. and S.O. FREEDMAN: Specific Carcinoembryonic Antigens of the Human Digestive System. J. Exp. Med., 122 (1965), 467.

18. GOLD, P., M. GOLD and S.O. FREEDMAN:
Cellular Location of Carcinoembryonic Antigens of the Human Digestive System.
Cancer Res., 28 (1968), 1331.

19. HANSEN, H.J., J.J. SNYDER, E. MILLER, J.P.VANDEVOORDE, O.N. MILLER, L.R. HINES and J.J. BURNS:
Carcinoembryonic Antigen (CEA) Assay.
Human Pathol., 5 (1974), 139.

20. HERERA, M.A., T. MING CHU, E.DOUGLAS HOLYOKE:
Carcinoembryonic Antigen (CEA) as a Prognostic and Monitoring Test in Clinically Complete Resection of Colorectal Carcinoma.
Am. Surg., 183 (1976), 5.

21. KÅRESEN, R., J. HERTZBERG, J. JOHANNESEN, B.O.THORESEN, H. ØRJASAETER: Carcinoembryonic Antigen in the Diagnosis and Follow-up of Colorectal Carcinoma.
Am. J. of Proctol. Gastroenterol. & Colon & Rectal Surg., 11 (1980), 18.

22. KHOO, S.K., N.L. WARNER, J.T. LIE and I.R. MacKAY:
Carcinoembryonic Antigen Activity of Tissue Extracts: A Quantitive Study of Malignant and Benign Neoplasmas, Cirrhotic Liver, Normal Adult and Fetal Organs.
Int. J. Cancer, 11 (1973), 681.

23. KLEIST, S. von et P. BURTIN: Localisation cellulaire d'un antigene embryonnaire de tumeurs coliques humaines.
Int. J. Cancer, 4 (1969), 874.

24. KRUPEY, J., P. GOLD and S.O. FREEDMAN: Purification and Characterization of Carcinoembryonic Antigens of the Human Digestive System.
Nature (London), 215 (1967), 67.

25. KRUPEY, J., P. GOLD and S.O.FREEDMAN: Physiochemical Studies of the Carcinoembryonic Antigens of the Human Digestive Systems.
J. Exp. Med., 128 (1968), 387.

26. KRUPEY, J., T. WILSON, S.O. FREEDMAN and P. Gold: The Preparation of Purified Carcinoembryonic Antigen of the Human Digestive System from Large Quantities of Tumor Tissue.
Immunochemistry, 9 (1972), 617.

27. Laurence, D.J.R., U. STEVENS, P. BETTELHEIM, D. DARCY, C. LEESE, C. TURBERVILLE, D.ALEXANDER, E.W.JOHNS and A. MUNRO NEVILLE: Role of Plasma Carcinoembryonic Antigen in Diagnosis of Gastrointestinal, Mammary and Bronchial Carcinoma.
British Med. J., 3 (1972), 605

28. LO GERFO, P. and P. HERTER: Demonstration of Tumor

Associated Antigen in Normal Colon and Lung.
J. Surg. Oncol., 4 (1972), 1.

29. LO GERFO, P. and G. PENNINGTON: Current Status of Carcinoembryonic Antigen.
Progress Clin. Cancer, 6 (1975), 65.

30. MACH, J.P., PH. JAEGER, M.-M. BARTHOLET, C.-H. RUEGSEGGER, R.-M. LOOSLI and J. PETTAVEL: Recurrence of Large Bowel Carcinoma by Radioimmunoassay of Circulating Carcinoembryonic Antigen (CEA).
Lancet II (1974), 535.

31. MEEKER, W.R., R. KASHMIRI, L. HUNTER, W. CLAPP and W.O. GRIFFEN: Clinical Evaluation of Carcinoembryonic Antigen Test.
Arch. Surg., 107 (1973), 266.

32 MOORE, T.L., PH. DHAR, N. ZAMCHECK, A. KEELEY, L. GOTTLIEB and H.Z. KUPCHIK: Carcinoembryonic Antigens in Liver Disease.
1. Clinical and Morphological Studies.
Gastroenterology, 63 (1972), 88.

33. NAGELL, J.R. van, W.R. MEEKER , J.C. PARKER and J.D. HARRALSON: Carcinoembryonic Antigen in Patients with Gynecologic Malignancy.
Cancer, 35 (1975), 1372.

34. NEUFELD, L., A. DUBIN, P. GUINAN, R. NABONG, R.J. ABLIN and I.M. BUSH: Carcinoembryonic Antigen in the Diagnosis of Prostate Carcinoma.
Oncology, 29 (1974), 376.

35. PAUWELS, R., M.van der STRAETEN: Plasma Levels of Carcinoembryonic Antigen in Bronchial Carcinoma and Chronic Bronchitis.
Thorax, 30 (1975), 560.

36. POMPECKI, R.: Influencing Factors on the Serum Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Benign Liver Disease.
(Befindet sich zur Zeit noch im Druck)

37. ROGALSKY, V.Y.: Variations in CEA Localisation in Tumors of the Colon.
J. Nat. Cancer Inst., 54 (1975), 1061.

38. SCHLIPKÖTER, H.-W. und Brigitte BAGINSKI: CEA. Wert bei der Bevölkerung in Industriegebieten.
Zbl. Bakt. Hyg., I.Abt. Orig. B, 161 (1976),
295-303.

39. SCHLIPKÖTER, H.-W., Brigitte BAGINSKI und Ursula KRÄMER: Epidemiologische Untersuchungen des carcinoembryonalen Antigens (CEA) bei Grosstadtbewohnern.

Zbl. Bakt. Hyg., I.Abt. Orig. B, 166 (1978), 136-143.

40. SOROKIN, J.J., P.H. SUGARBAKER, N. ZAMCHEK, M. PISICK, H.Z. KUPCHIK and F.D. MOORE: Serial Carcinoembryonic Antigen Assay Use in Detection of Cancer Recurrence. J. Amer. Med. Ass., 228 (1974), 49.

41. SPIELMANN, M., H.-J. KITSCHKE und G. NICKEL: Präoperative IgG- und CEA-Bestimmungen beim Mamma-Karzinom. Tumor Diagnostik, 5 (1980), 275.

42. STAAB, H.J., K. KAPSOPOULOU, F.A. ANDERER, E. STUMPF und R. FISCHER: Carcinoembryonales Antigen (CEA). Med. Welt, 27 (1976), 864.

43. STAAB, H.J., F.A. ANDERER, T. BRÜMMERSDORF, A. HORNUNG and R. FISCHER: Prognostic Value of Preoperative Serum CEA Level Compared to Clinical Staging: II. Stomach Cancer. British. J. Cancer, 45 (1982), 718.

44. THOMSON, D.M.P., J. KRUPEY, S.O. FREEDMAN and P. GOLD: The Radioimmunoassay of Circulating Carcinoembryonic Antigen of the Human Digestive System. Proc. Nat. Acad. Sci., 64 (1969), 161.

45. TOMODA, H. and M. FURUSAWA: The Usefulness and Limitation of CEA Assay in the Management of Colorectal Cancer.
Japan. J. Surg., 11 (1981), 33.

46. WAALKES, T. PH., M.D. ABELOFF, KWANG B. WOO, D.S. ETTINGER, R.W. RUDDON and P. ALDENDERFER: Carcinoembryonic Antigen for Monitoring Patients with Small Cell Carcinoma of the Lung during Treatment.
Cancer Res., 40 (1980), 4420.

47. ZAMCHECK, N., T.L. MOORE, PH. DHAR and H.Z. KUPCHIK: Immunologic Diagnosis and Prognosis of Human Digestive Tract Cancer: Carcinoembryonic Antigens.
New Engl. J. Med., 286 (1972), 83.

48. ZAMCHECK, N. and H.Z. KUPCHICK: The Interdependence of Clinical Investigations and Methodological Development in the Early Evolution of Assays for Carcinoembryonic Antigen.
Cancer Res., 34 (1974), 2131.

Lebenslauf

Am 27.11.1958 wurde ich, Angela Goedicke, als Tochter von Wolfgang und Marianne Goedicke,geb. Buss, in Essen geboren.

Von 1965 bis 1968 besuchte ich die Canisius-Grundschule in Essen-Steele. Anschliessend besuchte ich das Gymnasium an der Wolfskuhle in Essen-Steele. Dort legte ich im Juni 1977 die Reifeprüfung ab.

Vom Wintersemester 1977/78 bis zum Wintersemester 1982/83 studierte ich an der Universität Düsseldorf Zahnmedizin. Am 1.April 1980 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung und am 26. Oktober 1982 die zahnärztliche Prüfung.

Lebenslauf

Am 7.2.1959 wurde ich,Gudrun Burg, als Tochter von Heinrich und Cäcilie Burg, geb. Kunze, in Gelsenkirchen geboren.

1965 besuchte ich die katholische Volksschule in Gelsenkirchen-Rotthausen. Durch den Umzug meiner Familie nach Mönchengladbach wechselte ich auf die katholische Volksschule Rheydt-Dohrer Strasse.
Von 1968 bis 1974 besuchte ich die Städtische Realschule und wechselte danach auf das Gymnasium Odenkirchen über. Dort legte ich am 6.6.1977 die Reifeprüfung ab.

Vom Wintersemester 1977/78 bis zum Wintersemester 1982/83 studierte ich an der Universität Düsseldorf Zahnmedizin. Am 1.April 1980 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung und am 26.Oktober 1982 die zahnärztliche Prüfung.

Unser besonderer Dank gilt
Herrn Prof.Dr.med. H.-W. Schlipköter,
der uns die Möglichkeit bot, dieses Thema
an dem unter seiner Leitung stehenden
Institut für Umwelthygiene an der
Universität Düsseldorf zu bearbeiten.

Frau Dr.med. B. Baginski danken wir sehr
herzlich für ihre Anleitung und Hilfe
bei unserer Arbeit.

Sehr herzlich bedanken wir uns auch bei
Frau U. Krämer, die uns beim statistischen
Teil der Arbeit betreute.